UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

Luiz Claudio Portnoi Baran

Relação entre a infecção gestacional por Zika vírus (ZIKV) e alterações na acuidade visual e desenvolvimento visual em bebês e crianças de duas coortes: Jundiaí e Rio de Janeiro.

São Paulo

2019

LUIZ CLAUDIO PORTNOI BARAN

**Relação entre a infecção gestacional por Zika vírus (ZIKV) e alterações na
acuidade visual e desenvolvimento visual em bebês e crianças de duas coortes:
Jundiaí e Rio de Janeiro.**

(Versão Corrigida)

Dissertação apresentada ao Instituto de
Psicologia da Universidade de São Paulo
para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Neurociências e
Comportamento

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dora Fix Ventura

São Paulo

2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
Dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Portnoi Baran, Luiz Claudio

Relação entre a infecção gestacional por Zika vírus (ZIKV) e alterações na acuidade visual e desenvolvimento visual em bebês e crianças de duas coortes: Jundiaí e Rio de Janeiro. / Luiz Claudio Portnoi Baran; orientadora Dora Fix Ventura. -- São Paulo, 2019.

76 f.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento) -- Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2019.

1. Acuidade Visual. 2. Desenvolvimento. 3. Zika Vírus. 4. ZIKV. 5. Teste dos Cartões de Acuidade de Teller. I. Fix Ventura, Dora, orient. II. Título.

Nome: Baran, Luiz Claudio Portnoi

Título: Relação entre a infecção gestacional por Zika vírus (ZIKV) e alterações na acuidade visual e desenvolvimento visual em bebês e crianças de duas coortes: Jundiaí e Rio de Janeiro.

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Mestre em Ciências

Aprovado em: 13/03/2019

Banca Examinadora

Prof. Dr. Leonardo Dutra Henriques

Instituição: Universidade Federal do Pará

Assinatura: _____

Prof. Dr. Saulo Duarte Passos

Instituição: Faculdade de Medicina de Jundiaí

Assinatura: _____

Prof. Dr. Marcelo Fernandes da Costa

Instituição: Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

Profª. Titular Dora Fix Ventura

Instituição: Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

Este trabalho é dedicado a meus amigos do Labvis e da vida, à minha avó Zilda e à minha tia Fany, por todo o carinho, apoio, confiança, ajuda e força nessa caminhada.

É dedicado também à memória dos meus avós, Ajzyk e Léa.

Mas é principalmente dedicado a meus pais, Itsche e Rachel, sem o suporte dos quais a realização desse mestrado não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, à minha orientadora, Profª Drª Dora Fix Ventura, pela orientação, apoio, amizade e por todo o aprendizado durante o curso desse mestrado, essenciais para o meu desenvolvimento na vida científica.

Agradeço também aos professores Marcelo Fernandes da Costa e Russell David Hamer, pela ajuda, sugestões e conselhos, que tanto acrescentaram a esse trabalho e ao meu desenvolvimento em geral. À equipe Zika Usp do LabVis: Drª Kallene Summer Vidal, Dr. Francisco Max Damico, Diego Lima, Drª Valtenice França, Drª Cristiane Gomes Martins, Diego Decleva, Heydi Segundo Tabares, Leonardo Aparecido da Silva, Sarah Leonardo Dias, Lucas Guiral e Thárcila Alves.

À equipe do Projeto Zika do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí, especialmente o Prof. Dr. Saulo Passos, Profª Drª Rosa Estela Gazzeta e Drª Ana Paula Pascalicchio Bertozzi.

À equipe do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da FioCruz, especialmente a Profª Drª Andrea Zin.

À Profª Drª Mayana Zatz e sua equipe do Centro de Pesquisa em Genoma e Células Tronco.

Aos demais colegas do Labvis, por todo apoio, amizade e ajuda.

Às agências de fomento, que permitiram o desenvolvimento do trabalho, sobretudo a Fundação de Amparo À Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) pela concessão da bolsa de mestrado.

“Se vi mais longe, foi
por estar sobre os
ombros de gigantes”
(Sir Isaac Newton,
1676)

Resumo

Luiz, C. P. B. (2019). Relação entre a infecção gestacional por Zika vírus (ZIKV) e alterações na acuidade visual e desenvolvimento visual em bebês e crianças de duas coortes: Jundiaí e Rio de Janeiro. (Dissertação de Mestrado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O Zika virus (ZIKV) é um flavívirus, tal qual o vírus da dengue e, assim como esse, também é transmitido pelos mosquitos do gênero *Aedes*, especialmente o *Aedes aegypti*. Restrito ao continente africano até 2007, o ZIKV chegou às Américas em 2013, com os primeiros registros brasileiros da infecção datando de 2014 - 2015. Em 2016, a OMS classificou o surto de ZIKV como Emergência de Saúde Mundial.

O ZIKV pode acarretar na Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ) em bebês que sofreram infecção gestacional. Além da manifestação mais temida e marcante, a microcefalia, e de demais danos neurológicos, a SCZ tem sido principalmente associada com anomalias visuais e oftalmológicas. Entretanto, poucas informações se encontram disponíveis na literatura sobre o impacto da infecção por ZIKV nas funções visuais e desenvolvimento visual em crianças sem microcefalia. Pouco se conhece também do impacto da infecção em diferentes populações brasileiras, de localidades distintas.

Dessa forma, o presente trabalho se propôs a preencher essa lacuna, avaliando a acuidade visual (AV) e desenvolvimento da acuidade visual em crianças expostas gestacionalmente ao ZIKV, utilizando-se o Teste dos Cartões de Acuidade de Teller (CAT).

As crianças avaliadas vieram de duas populações distintas da região Sudeste do Brasil, a cidade de Jundiaí (SP) e a cidade do Rio de Janeiro (RJ). A Coorte Zika Jundiaí foi composta de 118 crianças divididas entre grupo controle saudável (ZC) com 63 crianças, grupo experimental, dividido em dois subgrupos, baseado em exame de RT-

qPCR, sorologia ou avaliação clínica, o subgrupo Exposto (ZE) com 23 crianças, em que apenas as mães tiveram infecção confirmada por ZIKV e o subgrupo Infectado (ZI), com 24 crianças no qual mãe e criança tiveram infecção confirmada. Oito crianças formaram o grupo Controle Positivo (M), com crianças com microcefalia em decorrência de outras causas. A Coorte IFF Fiocruz Rio de Janeiro foi composta de 32 crianças, todas com infecção confirmada pelo ZIKV (ZI), por exame de RT-qPCR, sorologia ou avaliação clínica.

Os resultados do presente trabalho mostram que a exposição gestacional ao ZIKV, na ausência de infecção, parece não ter efeito sobre a AV ou seu desenvolvimento. No entanto, quando ocorre infecção gestacional por ZIKV, pode haver prejuízos à AV mesmo quando a criança não apresenta anomalias neurológicas e/ou oftalmológicas aparentes. Esse trabalho, entretanto, concorda com estudos anteriores que mostram uma maior chance de haver perdas de AV concomitantemente a um comprometimento cognitivo e/ou oftalmológico.

As análises do subgrupo ZI de Jundiaí dão suporte a noção de que crianças gestacionalmente infectadas por ZIKV tendem a apresentar um desenvolvimento anormal (mais lento) da AV. Esse achado, se reproduzido, possui repercussões mais gerais, dado que quaisquer danos à função visual podem indicar deficiências no sistema nervoso central. Assim sendo, tais achados tem importantes repercussões na saúde pública.

Além disso, as taxas diferentes de danos à AV, bem como de incidência de microcefalia e comprometimento oftalmológico entre as populações estudadas neste trabalho, apoiam a hipótese da existência de demarcadas diferenças regionais entre as linhagens de ZIKV circulantes no país, assim como de diferenças de suscetibilidade de hospedeiros entre as populações estudadas.

Palavras-chave: Acuidade Visual, Desenvolvimento, Zika vírus, ZIKV, Teste dos Cartões de Acuidade de Teller, CAT.

Abstract

Luiz, C. P. B. (2019). Relação entre a infecção gestacional por Zika vírus (ZIKV) e alterações na acuidade visual e desenvolvimento visual em bebês e crianças de duas coortes: Jundiaí e Rio de Janeiro. (Dissertação de Mestrado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The Zika virus (ZIKV) is a flavivirus, such as the dengue virus, and like the dengue virus is also transmitted by the *Aedes* mosquitoes, especially the *Aedes aegypti*. Restricted to the African Country until 2007, the ZIKV arrived in the Americas in 2013, with the first brazilian cases of the infection dating to 2014 - 2015. In 2016, WHO classified the ZIKV spread as a World Health Emergency.

The ZIKV, in gestationally exposed children, can lead to Congenital Zika Syndrome (CZS). Beyond its most marked and feared manifestation, microcephaly, and its other neurological damages, CZS is mostly associated with visual and ophthalmologic anomalies. However, little information is available on the literature about the impact of the ZIKV infection in the visual function and on the visual development in infected children without microcephaly. Little is also known about the impact of the infection in different brazilian populations from distinct areas.

With that in mind, the present work intends to fill this gap in literature, evaluating the visual acuity (VA) and visual acuity development in children gestationally exposed to the ZIKV, using the Teller Acuity Cards Test (TAC).

The evaluated children were from two different populations of the Southeast region of Brazil, the city of Jundiaí (SP) and the city of Rio de Janeiro (RJ). The Zika Jundiaí Cohort was composed of 118 children divided between the healthy control group (ZC) with 63 children and the experimental group, divided in two subgroups based on RT-qPCR, sorology or clinical evaluation, the Exposed subgroup (ZE) with 23 children,

which only the mothers had ZIKV confirmed and the Infected subgroup (ZI), with 24 children, with both mother and children having ZIKV confirmed infection. Eight children formed the Positive Control Group (M), composed of children with microcephaly due to other causes. The IFF Fiocruz Rio de Janeiro Cohort was composed of 32 children, all with confirmed ZIKV infection (ZI), either by RT-qPCR/sorology exam or by clinical evaluation.

The results of the present work show that ZIKV exposition in absence of infection, does not seem to affect VA or its development. However when there's a gestational ZIKV infection, it may lead to VA damages even when the children does not show any apparent neurologic/ophtalmologic anomalies. This work, nonetheless, is in agreement with former studies that show a higher chance of VA losses when the children also have cognitive and/or ophtalmologic deficits.

The Jundiaí ZI Subgroup analyses support the notion that ZIKV gestationally infected children tend to have an abnormal (slower) VA development. This finding, if replicated, has more general repercussions given that any visual function damages may indicate central nervous system deficiencies. Thus, these findings have important repercussions in the public health area.

Furthermore, the different rates of VA damages as well as the different rates of microcephaly incidences and ophtalmologic deficits between the populations studied in this work support the hypothesis of marked regional differences between the Brazilian ZIKV strains, as well as host susceptibilities's differences between the studied populations.

Key Words: Visual Acuity, Development, Zika virus, ZIKV, Teller Acuity Cards Test, TAC

Lista de figuras

- Figura 1. Cladograma do Zika vírus, mostrando sua relação filogenética com outros flavivírus.** Em vermelho, a linhagem do vírus mais próxima àquela que teria chegado às Américas (Zika Yap 2007), em preto, outros flavivírus com alta incidência no Brasil (febre amarela e quatro linhagens do vírus da Dengue), além das demais cepas do ZIKV e em cinza, outros flavivírus filogeneticamente próximos do ZIKV, porém sem presença no Brasil. Adaptado de Hayes, 2009. 2
- Figura 2. Distribuição dos casos relatados de Zika virus no Brasil, desde o início do surto, em dezembro de 2014 até o final de janeiro de 2016.** Fonte: Heukelbach et al., 2016..... 4
- Figura 3. Distribuição dos casos relatados de Zika virus no Brasil e países vizinhos até março de 2018.** Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention, 2018. 5
- Figura 4. Distribuição dos casos de microcefalia relatados no Brasil, de julho de 2015 ao fim de janeiro de 2016.** Fonte: Heukelbach et al., 2016..... 7
- Figura 5. Esquema do fenótipo característico que compõe a SCZ: Síndrome Congênita do Zika Vírus** O esquema destaca as principais manifestações da síndrome. 8
- Figura 6. Valores Normativos de Acuidade Visual (em LogMar) em Função da Idade (em meses).** As linhas cheias representam os Limites de Tolerância de Acuidade Visual por Idade e a linha tracejada representa a Média de Acuidade Visual por Idade. Adaptado de Salomão e Ventura, 1995..... 13
- Figura 7. Cartões de Acuidade de Teller (CAT).** Os cartões são cinza, com um quadrado de grades quadradas de um dos lados, com frequência espacial variável. O quadrado pode ser mostrado tanto do lado esquerdo quanto direito do cartão. No centro, encontra-se o orifício de 4 mm de diâmetro, através do qual o olhar preferencial da criança é examinado. Na imagem, no sentido horário, cartões com frequências espaciais (em ciclos por centímetro) de: 0,43; 1,3; 3,2 e 6,5. 14
- Figura 8. Aplicação do Teste de Acuidade de Teller.** A criança permanece sentada no colo da mãe ou acompanhante. O Observador segura o cartão e indica ao assistente seu palpite, baseado na direção do olhar da criança, sobre de que lado estaria localizada a grade. O assistente informa se houve erro ou acerto e anota as respostas. É seguido um procedimento psicofísico de escada e o teste é encerrado após três a cinco reversões. 22
- Figura 9. Acuidade Visual (log MAR) em função da Idade (meses).** As normas de Salomão e Ventura (1995) estão reproduzidas nos três gráficos. A linha tracejada mostra a média da AV (logMar) por idade e as linhas cheias mostram os limites de tolerância inferior e superior da AV por idade. (A): Dados de AV individuais para o grupo ZC (N=63). (B): Dados de AV individuais para o subgrupo ZE (N=23). (C): Dados de AV individuais para o subgrupo ZI (N=24). As crianças com microcefalia foram representadas como losangos vazios. A criança com microcefalia e alterações fundoscópicas está representada como um losango vazio com um asterisco acima. 25
- Figura 10. Regressão não linear (logarítmica) entre AV (logMar) e Idade (meses).** A: O grupo ZC apresentou uma correlação significativa (N= 63, $p < 0,0000$); B: O subgrupo ZE (N= 23, $p < 0,0000$) também apresentou uma correlação significativa entre AV e idade. C: O subgrupo ZI (N= 24, $p = 0,377$) não apresentou correlação significativa entre AV e idade. Em todos os casos, o ajuste de dados se deu entre 2 e 24 meses. 27

Figura 11. Regressões lineares em diferentes faixas etárias mostram o ritmo do desenvolvimento da AV em oitavas por mês nos diferentes grupos. Acuidade Visual (logMAR) em função da Idade (meses) para o grupo controle e os dois subgrupos experimentais. Linhas cheias mostram a regressão linear para cada faixa etária com a equação correspondente e o acréscimo na AV em oitavas/mês. (A): Grupo ZC (0,9 oitavas/mês entre 1,16 e 3 meses; 0,36 oitavas/mês entre 3,1 e 7,3 meses e 0,01 oitavas/mês entre 8,37 e 21,77 meses). (B): Subgrupo ZE (0,7 oitavas/mês entre 1,73 e 3 meses; 0,6 oitavas/mês entre 3,17 e 6,7 meses e 0,07 oitavas/mês entre 9,57 e 22,5 meses). (C): Subgrupo ZI (0,13 oitavas/mês entre 2,1 e 7,13 meses e 0,01 oitavas/mês entre 9,53 e 22,5 meses). Nesse subgrupo os dados foram divididos apenas em duas faixas etárias devido ao pequeno número de crianças entre 1 e 3 meses. O ritmo de desenvolvimento (oitavas/mês) no subgrupo ZI é muito mais lento do que nos outros grupos..... 29

Figura 12. Acuidade Visual (log MAR) em função da Idade (meses) da Coorte Rio de Janeiro (ZI). Linhas tracejadas mostram a média da AV (logMar) por idade e as linhas cheias mostram os limites de tolerância inferior e superior da AV por idade, segundo Salomão & Ventura (1995). N= 32, média de idade de $29,2 \pm 5,0$ meses. Os losangos brancos representam as AVs das crianças com microcefalia, o losango preto representa a AV da criança sem microcefalia. 30

Figura 13. Regressão não linear (logarítmica) entre AV (logMar) e Idade (meses) para a Coorte Fiocruz Rio de Janeiro. Não houve correlação significativa entre idade e AV ($R^2=0,0076$; $p=0,087$). O ajuste de dados se deu entre 22 e 36 meses. 31

Figura 14. Acuidade Visual (logMAR) em função da Idade (meses) comparação entre os grupos ZI das coortes Jundiaí e Coorte Fiocruz Rio de Janeiro. Linhas tracejadas mostram a média da AV (logMar) por idade e as linhas cheias mostram os limites de tolerância inferior e superior da AV por idade, segundo Salomão & Ventura (1995). Os losangos brancos representam as AVs das crianças com microcefalia, os losangos pretos representam a AV das crianças sem microcefalia (A): Grupo ZI da Coorte Jundiaí (entre 6 e 22 meses de idade, N= 12). B: Grupo ZI da Coorte Fiocruz Rio de Janeiro (entre 22 e 36 meses, N = 32). 32

Figura 15. Acuidade Visual (log MAR) em função da Idade (meses) comparação entre as crianças com microcefalia do subgrupo ZI e do grupo M da coorte Jundiaí. Linhas tracejadas mostram a média da AV (logMar) por idade e as linhas cheias mostram os limites de tolerância inferior e superior da AV por idade, segundo Salomão & Ventura (1995). Os losangos brancos mostram as AVs individuais do grupo M (N= 8). Os losangos pretos mostram as AVs individuais do subgrupo ZI (N = 4). 34

Figura 16. Anatomia do olho humano. *Optic nerve and retinal vessels*: nervo óptico e vasos retinianos; *optic disc*: disco óptico; *fovea*: fóvea; *vitreous humor*: humor vítreo; *retina*: retina; *sclera*: esclera; *choroid*: coróide; *ciliary muscle*: músculo ciliar; *posterior chamber*: câmara posterior; *lens*: cristalino; *zonule fibers*: fibras da zônula; *iris*: íris; *pupil*: pupila; *cornea*: córnea; *aqueous humor in anterior chamber*: humor aquoso na câmara anterior. Fonte: Purves et al., 2010..... 53

Figura 17. As camadas da retina. *Nerve fiber layer*: camada de fibras nervosas; *to optic nerve*: para o nervo óptico; *ganglion cell layer*: camada de células ganglionares; *ganglion cell*: célula ganglionar; *inner plexiform layer*: camada plexiforme interna; *amacrine cell*: célula amácrina; *inner nuclear layer*: camada nuclear interna; *bipolar cell*: célula bipolar; *horizontal cell*: célula horizontal; *vertical information flow*: fluxo de informação vertical; *lateral information flow*: fluxo de informação lateral; *outer plexiform layer*: camada plexiforme externa; *outer nuclear*

<i>layer</i> : camada nuclear externa; <i>photoreceptor outer segments</i> : segmentos externos dos fotorreceptores; <i>cone</i> : cone; <i>rod</i> : bastonete; <i>pigment epithelium</i> : epitélio pigmentar. Fonte: Purves et al., 2010.	54
Figura 18. Comparação estrutural entre bastonete e cone. Bastonetes (esquerda) e cones (direita) possuem estrutura geral muito parecida, diferem apenas em forma, tamanho e no arranjo dos discos membranosos de seus segmentos externos. <i>Synaptic terminal</i> : terminal sináptico; <i>synaptic vesicles</i> : vesículas sinápticas; <i>inner segment</i> : segmento interno; <i>nucleus</i> : núcleo; <i>mitochondria</i> : mitocôndria; <i>outer segment</i> : segmento externo; <i>cilium</i> : cílio; <i>plasma membrane</i> : membrana plasmática; <i>cytoplasmic space</i> : espaço citoplasmático; <i>disks</i> : discos; <i>rod</i> : bastonete; <i>cone</i> : cone. Fonte: Purves et al., 2010.	55
Figura 19. Esquema de funcionamento de células bipolares ON e OFF. (A) Anatomia funcional de estímulos recebidos por um cone no centro do campo receptivo de uma célula ganglionar. Um “mais” aponta sinapse com conservação de sinal, um “menos”, sinapse com inversão de sinal. (B) Respostas dos vários tipos celulares expostos a estímulo luminoso no centro do seu campo receptor. (C) Respostas dos vários tipos celulares expostos a um estímulo escuro no centro de seu campo receptor. (A) <i>On-center ganglion cell</i> : célula ganglionar de centro On; <i>Off-center ganglion cell</i> : célula ganglionar de centro Off; <i>AMPA</i> : AMPA; <i>kainate</i> : cainato; <i>NMDA</i> : NMDA; <i>glutamate</i> : glutamato; <i>On-center bipolar cell</i> : célula bipolar de centro On; <i>Off-center bipolar cell</i> : célula bipolar de centro Off; <i>mgluR6</i> : receptor metabotrópico glutamatérgico 6; <i>center cone</i> : cone central; <i>surround</i> : periferia; <i>center</i> : centro. (B): <i>time</i> : tempo; <i>light spot in center</i> : foco luminoso no centro. (C): <i>dark spot in center</i> : foco escuro no centro. Fonte: Purves et al., 2010.	56
Figura 20. Esquema do fluxo de processamento retiniano. O esquema mostra a via centrípeta (<i>fast forward</i>), composta de fotorreceptores> células bipolares> células ganglionares> <i>LGN</i> . Células horizontais e amácrinas participam na integração lateral dentro da retina. Fonte: Schwartz, 2004.	57
Figura 21. Esquema do processamento visual. Fibras retinianas originadas da metade nasal juntam-se a fibras da metade temporal do olho oposto no quiasma óptico. Dessa forma, objetos dispostos na metade direita do campo visual são processados no hemisfério cortical esquerdo e objetos dispostos na metade esquerda do campo visual, no hemisfério cortical direito. Fonte: Schwartz, 2004.	58
Figura 22. Células magno, parvo e konio. (A) Células ganglionares M e P, vistos em montagens planas da retina, após marcação com o método de Golgi. Células M possuem corpos celulares de diâmetro maior e campos dendríticos maiores. Elas levam a informação às camadas magnocelulares do <i>LGN</i> . Células P possuem menores campos dendríticos e corpos celulares, elas levam a informação às camadas parvocelulares do <i>LGN</i> . (B) Fotomicrografia do Núcleo Geniculado Lateral humano, apresentando as camadas magno e parvocelulares. Purves et al., 2010.....	60

Sumário

Relação entre a infecção gestacional por Zika vírus (ZIKV) e alterações na acuidade visual e desenvolvimento visual em bebês e crianças de duas coortes: Jundiaí e Rio de Janeiro.....	2
1. Introdução.....	1
1.1. Zika virus (ZIKV)	1
1.2. Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ).....	7
1.3. Acuidade Visual: desenvolvimento e mensuração.....	9
1.4. Justificativa.....	15
2. Objetivos	16
3. Material e Métodos.....	17
3.1. Comitê de Ética.....	17
3.2. Sujeitos	17
3.2.1. Coorte Zika Jundiaí.....	17
3.2.2. Coorte IFF Fiocruz Rio de Janeiro.	19
3.3. O teste dos Cartões de Acuidade de Teller (CAT)	20
3.3.1. Procedimento de escada abreviado	21
3.4. Análise dos Resultados.....	22
4. Resultados	23
4.1. Coorte Zika Jundiaí.....	23
4.2. Coorte IFF Fiocruz Rio de Janeiro	29
4.3. Comparação entre os grupos ZI das Coortes.....	31
4.4. Comparação entre as crianças com microcefalia do grupo ZI e do grupo M da Coorte Zika Jundiaí.....	33
5. Discussão	35
6. Conclusões.....	39
7. Referências Bibliográficas	40
8. Apêndices	45
9. Anexos.....	61

1. Introdução

1.1. Zika vírus (ZIKV)

O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus de fita única (RNA) e sentido positivo, da família *flaviviridae* assim como os vírus da dengue, da febre amarela, do oeste do Nilo e da encefalite japonesa (Hayes, 2009; Heukelbach et al., 2016); como visto na Figura 1. O ZIKV é originário da Floresta Zika, em Uganda, onde foi primeiramente detectado em um macaco Rhesus (Hayes, 2009). A transmissão para seres humanos ocorre principalmente através da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, particularmente *Aedes aegypti*, em centros urbanos (De Paula Freitas et al., 2016; Heukelbach et al., 2016). Outras formas de transmissão incluem sêmen, leite materno e transmissão vertical de mãe para filho, através da placenta, nos casos nos quais a mãe foi infectada durante a gestação (De Paula Freitas et al., 2016).

Figura 1. Cladograma do Zika vírus, mostrando sua relação filogenética com outros flavivírus. Em vermelho, a linhagem do vírus mais próxima àquela que teria chegado às Américas (Zika Yap 2007), em preto, outros flavivírus com alta incidência no Brasil (febre amarela e quatro linhagens do vírus da Dengue), além das demais cepas do ZIKV e em cinza, outros flavivírus filogeneticamente próximos do ZIKV, porém sem presença no Brasil. Adaptado de Hayes, 2009.

Casos de contaminação pelo ZIKV não haviam sido documentados fora do continente africano, até a ocorrência de um surto do vírus na ilha Yap, na Micronésia, em 2007 (De Paula Freitas et al., 2016; Hayes, 2009). Há duas cepas principais do vírus Zika, a africana e a asiática (Heukelbach et al., 2016). Em seu artigo de 2009, Hayes demonstra preocupação de que uma vez tendo chegado ao Oceano Pacífico, o vírus poderia se espalhar da Micronésia para outros países do Pacífico e para as Américas.

Essa preocupação, de fato, se concretizou. Em 2013 e 2014, houve surtos na Polinésia Francesa e na Nova Caledônia (Heukelbach et al., 2016) e entre o fim de 2014 e o início de 2015, registraram-se os primeiros casos do vírus no Brasil, no estado da

Bahia (De Paula Freitas et al., 2016; Heukelbach et al., 2016). Entretanto, a chegada do ZIKV ao continente americano, segundo análises moleculares e filogenéticas, teria se dado entre maio e dezembro de 2013, mais de um ano antes dos primeiros casos serem relatados (Faria et al., 2016).

Conforme análise filogenética, verificou-se que a linhagem do vírus presente no Brasil provém da linhagem asiática e que tem um ancestral comum com a cepa que circulou na Polinésia Francesa em 2013 (De Paula Freitas et al., 2016; Faria et al., 2016; Wang et al., 2016).

A linhagem brasileira, chamada de ZIKVBR, é resultado de uma adaptação à transmissão em humanos, resultante da evolução pela qual o vírus passou nos últimos 70 anos (Cugola et al., 2016). Apesar de amostras do vírus encontradas em diferentes estados brasileiros variarem entre si, apresentando mutações nucleotídicas em diferentes sítios, isso não indica que as linhagens presentes nas Américas sejam excepcionalmente mutáveis (Faria et al., 2016).

Estima-se que em 2015 houve de 440.000 a 1.300.000 casos de contaminação pelo ZIKV no Brasil (Heukelbach et al., 2016). Em fevereiro de 2016, o vírus já havia se espalhado por 22 estados da Federação (Heukelbach et al., 2016) - **Figura 2**. Nesse mesmo ano, a OMS classificou a epidemia de infecção pelo Zika vírus como uma emergência mundial de saúde (World Health Organization, 2016).

Figura 3. Distribuição dos casos relatados de Zika vírus no Brasil e países vizinhos até março de 2018. Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention, 2018.

Os sintomas já registrados do ZIKV em adultos incluem febre baixa, prurido que dura de quatro dias a uma semana, cefaleia, artralgia, eritema, mialgia (De Paula Freitas et al., 2016; Hayes, 2009; Heukelbach et al., 2016) e uveíte (de Paula Freitas et al., 2017). A conjuntivite é apontada como sintoma por alguns autores, como Heukelbach et al. (2016), mas contestada por outros, como Freitas et al. (2016). O ZIKV pode, ainda, ocasionar a síndrome de Guillain-Barré em adultos, conforme verificado por análises sorológicas, imunológicas, epidemiológicas e correlacionais (Parra et al., 2016; Santos, Rodriguez, Almiron, & Sanhueza, 2016).

Suspeitas de que o crescente surto de microcefalia seria ocasionado pelo ZIKV (Passos & Zanotto, 2016) foram apoiadas por trabalhos que evidenciaram que as características morfofisiológicas do quadro de microcefalia da epidemia ocorrida entre 2015 e 2016 são claramente diferentes dos quadros clínicos de microcefalia causados por toxoplasmose, citomegalovírus, herpes e sífilis – doenças conhecidas pela sigla

TORCH (França et al., 2016).

Essas suspeitas foram confirmadas quando uma autópsia fetal revelou o genoma completo do vírus Zika nos tecidos cerebrais de dois fetos com microcefalia (Mlakar et al., 2016). Estudos posteriores, como o realizado numa coorte de mulheres grávidas no Rio de Janeiro (P. Brasil, J.P. Pereira, Jr., 2016) bem como modelos que simulam os efeitos deletérios ao sistema nervoso do ZIKV em camundongos - in vivo, em células neuronais precursoras e organóides cerebrais humanos – in vitro (Cugola et al., 2016; Dias et al., 2016), ofereceram evidências adicionais da relação causal entre infecção gestacional por ZIKV e a microcefalia, deixando clara a existência de transmissão vertical do vírus, da mãe para o filho (Moore et al., 2017).

Estudos como o de Cugola et al. (2016) reforçam a teoria de que a microcefalia seria uma característica da infecção pela linhagem asiática, explicando porque há um número muito maior de casos de microcefalia relacionados ao vírus nas Américas do que nos países africanos nos quais o ZIKV está presente. No entanto, Faria et al. (2016) defende que a linhagem brasileira não apresenta características que levariam a manifestações mais severas da infecção do que outras linhagens.

Na **Figura 4** podemos ver a distribuição dos casos de microcefalia relatados no Brasil de junho de 2015 até o término do mês de janeiro de 2016. Se compararmos com a distribuição de casos de infecção por Zika vírus, em torno do mesmo período (**Figura 2**), pode-se notar uma forte possibilidade de associação.

Figura 4. Distribuição dos casos de microcefalia relatados no Brasil, de julho de 2015 ao fim de janeiro de 2016. Fonte: Heukelbach et al., 2016.

1.2. Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ)

A microcefalia constitui a manifestação mais evidente e temida dentre os danos neurológicos acarretados pela infecção gestacional por ZIKV em bebês. Entretanto, está longe de ser a única manifestação.

Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ) é o termo que vem sendo usado para designar o fenótipo característico de bebês infectados gestacionalmente por ZIKV (L. O. Ventura et al., 2017) - **Figura 5**, resultado, principalmente, de danos neurológicos e

perda severa do volume intracraniano (Moore et al., 2017).

Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ)

Figura 5. Esquema do fenótipo característico que compõe a SCZ: Síndrome Congênita do Zika Vírus O esquema destaca as principais manifestações da síndrome.

A SCZ apresenta entre suas manifestações neurológicas, além da microcefalia: crânio parcialmente colapsado; córtices cerebrais afilados, polimicrogíria e calcificações subcorticais; aumento dos espaços de fluídos cerebrais (ventriculomegalia); hipoplasia ou ausência do corpo caloso; diminuição da mielinização; hipoplasia cerebelar e em alguns casos, calcificações no tronco encefálico e gânglios basais (Costello et al., 2016; Moore et al., 2017; Van Der Linden et al., 2016).

Malformações encefálicas não são as únicas características da SCZ, no entanto (Costello et al., 2016; Moore et al., 2017; Van Der Linden et al., 2016; L. O. Ventura et al., 2017). A síndrome tem entre seus efeitos clínicos: hipertonía; contratura dos membros; artrogripose (enrijecimento das articulações); proporção craniofacial alterada; convulsões; espasmos; irritabilidade; problemas de deglutição e de audição (Costello et al., 2016; Moore et al., 2017; Van Der Linden et al., 2016; L. O. Ventura et al., 2017).

As manifestações clínicas mais marcantes da SCZ, entretanto, são os danos oftalmológicos e visuais (De Paula Freitas et al., 2016; Moore et al., 2017; L. O. Ventura et al., 2017; C. V. Ventura et al., 2016), presentes tanto no segmento anterior

quanto na câmara posterior do olho (de Paula Freitas et al., 2017). Os achados oftalmológicos relacionados à infecção intrauterina por ZIKV incluem: anomalias oculares estruturais (microftalmia e coloboma); catarata; calcificações intraoculares e alterações fundoscópicas – atrofia corioretinal bem demarcada; atrofia/ausência do pigmento epitelial retiniano; atrofia/anomalias do nervo óptico; anomalias no disco óptico; microcórnea unilateral; atenuação retiniana vascular severa; mudanças na vasculatura; manchas focais na retina e alterações na pigmentação macular e papilar, incluindo palidez (Almeida et al., 2018; Moore et al., 2017; Tsui et al., 2018; L. O. Ventura et al., 2017; Zin et al., 2018). Freitas et al. (2017) ainda apontam a incidência de glaucoma, com pelo menos um caso confirmado.

L. O. Ventura et al. (2017) relataram perdas de função visual em crianças com SCZ (incluindo microcefalia), as crianças apresentaram acuidade visual subnormal medida com os Cartões de Acuidade de Teller (CAT), alterações na função oculomota (nistagmo e estrabismo) e no desenvolvimento visual. Tsui (2018) e Zin (2018) em dois artigos recentes também identificaram danos fundoscópicos e perdas na função visual (motilidade ocular) em crianças com infecção pelo ZIKV (supeita ou confirmada), a maioria delas com microcefalia ou outros comprometimentos cognitivos.

A Acuidade Visual (AV) foi a função visual examinada comportamentalmente no presente trabalho, utilizando a versão clínica do teste de olhar preferencial de Teller, o CAT, um procedimento bem estabelecido como instrumento confiável e eficaz para a medição da AV em crianças em um ambiente clínico (Birch & Bane, 1991; Hertz & Rosenberg, 1992; Mayer, Fulton, & Sossen, 1983; Salomao & Ventura, 1995), além de ser um método adequado para predição da AV, embora apresente maior variabilidade quando da avaliação de crianças clinicamente comprometidas (Velma Dobson et al., 1999; Mash & Dobsont, 1998).

1.3. Acuidade Visual: desenvolvimento e mensuração

A acuidade visual se desenvolve rapidamente durante os primeiros meses de vida, começando a alcançar níveis maduros normais a partir de seis a oito meses e chegando no ápice de sua maturação entre cinco e dez anos de idade (Leat, Yadav, & Irving, 2009; Lewis & Maurer, 2005; Odom & Green, 1984; Teller, 1997; Teller, McDonald, Preston, Sebris, & Dobson, 1986).

O desenvolvimento da função visual é um processo que ocorre ao longo de muitos meses ou anos em infantes primatas (seres humanos incluídos). Ao nascer, o desempenho visual é muito baixo em várias funções visuais (por ex. acuidade visual, visão de cores, visão de contrastes) e vai melhorando ao decorrer de períodos de tempo que são diferentes para cada uma das funções visuais (Braddick & Atkinson, 2011; Jacobs & Blakemore, 1988; Kiorpes, 2016; Leat et al., 2009; Lewis & Maurer, 2005).

As diferentes funções visuais possuem variadas estruturas visuais e corticais responsáveis pelo seu desenvolvimento (8.6. Apêndice 6), cada uma com diversos períodos de desenvolvimento (Banks & Bennett, 1988; Braddick & Atkinson, 2011; Kiorpes, 2016; Lewis & Maurer, 2005).

Recém-nascidos já apresentam organização neural e propriedades de campo receptivo surpreendentemente maduros (Kiorpes, 2016). A organização visual do cérebro do infante é bem definida prenatalmente, mas necessita de uma boa interação célula-a-célula para concretizar sua maturação (Kiorpes, 2016).

O alto grau de plasticidade visual presente nos períodos críticos do desenvolvimento podem deixar o cérebro vulnerável à experiências visuais anormais, dado o estreito relacionamento entre a experiência visual pós-natal e mudanças nas propriedades neuronais e na organização funcional do córtex visual primário (Braddick & Atkinson, 2011; Kiorpes, 2016; Leat et al., 2009; Lewis & Maurer, 2005).

O desenvolvimento da acuidade visual é influenciado pelo desenvolvimento do processamento visual antes e depois do córtex estriado, incluindo variáveis ópticas e neurais (Banks & Bennett, 1988; Odom & Green, 1984) – 8.6. Apêndice 6.

Grande parte da melhora em acuidade visual que ocorre nos primeiros meses de vida pode ser atribuída ao desenvolvimento retiniano, porém esse deve ser acompanhado pela maturação das funções corticais (Braddick & Atkinson, 2011; Lewis & Maurer, 2005; Odom & Green, 1984).

A resolução visual pode ser, então, explicada com base em: propriedades ópticas do olho e fotorreceptores; processamento neural retiniano e processamento neural central - 8.6. Apêndice 6 (Odom e Green, 1984; Kiorpes, 2016).

As propriedades ópticas do olho que variam ao longo do desenvolvimento incluem: a transparência do meio óptico; o erro refrativo do olho em relaxamento de acomodação; a profundidade de foco; a habilidade de acomodação e a luminância retiana - uma função da área pupilar (Braddick & Atkinson, 2011; Jacobs & Blakemore, 1988; Lewis & Maurer, 2005; Odom & Green, 1984).

A variação no processamento neural retiniano depende de fatores tais como: o desenvolvimento da fossa foveal, completo aos quatro meses de idade; a formação das interconexões entre cones, células bipolares e células ganglionares (que é realizada antes do deslocamento das células ganglionares da região foveal); bem como as interconexões entre as células ganglionares e os neurônios do NGL (Braddick & Atkinson, 2011; Lewis & Maurer, 2005; Odom & Green, 1984) - Apêndice 9.1.

A variação no processamento neural retiniano, especialmente relacionado ao desenvolvimento da acuidade visual de grades, depende do desenvolvimento e distribuição dos fotorreceptores (Braddick & Atkinson, 2011; Lewis & Maurer, 2005; Odom & Green, 1984). Desde que a criança nasce, sua retina já é composta de células neurais diferenciadas, embora imaturas. Os fotorreceptores relacionados a visão de alta resolução espacial, fotópica e cromática, denominados cones (8.6. Apêndice 6), se encontram distribuídos de forma dispersa na fóvea, possuindo um menor segmento externo. Essa distribuição dos cones na retina em estado imaturo de desenvolvimento se reflete em menor absorção de luz por esses fotorreceptores, acarretando na formação de imagens com menor resolução espacial quando comparadas com as imagens formadas na retina madura (Yuodelis & Hendrickson, 1986) .

Os cones vão sendo concentrados na fóvea, por meio de um processo de migração celular que ocorre da periferia para o centro da retina, ao longo dos primeiros meses de desenvolvimento. O recém nascido possui 18.921 cones/ mm² na foveóla, aos quinze meses de idade, esse número já subiu para 40.794 cones/ mm², chegando a 112.373 cones/ mm² aos quarento e cinco meses de idade. Concomitantemente, há o aumento em comprimento do segmento externo dos cones, responsáveis pela absorção de luz (Apêndice 9.1), que passam de 3,1 μ m no recém nascido para 32-37 μ m aos 45 meses de idade (Yuodelis & Hendrickson, 1986).

Na fóvea, a distância entre os centros dos cones é de 2,3 minutos de arco de ângulo visual ao nascimento, passa para 1,27 minutos de arco aos 15 meses e na retina de um adulto atinge 0,58 minutos de arco. Esse processo acarreta em um aumento da resolução da frequência espacial máxima, sendo 15,1 ciclos por grau ao nascimento; 27,2 ciclos por grau aos 15 meses de idade e 59,7 ciclos por grau na idade adulta. Esses limites máximos de frequência espacial, são, na prática, restringidos por limitações de processamento tanto ópticas quanto neurais (Banks & Bennett, 1988).

As propriedades do processamento neural central que tem influência no desenvolvimento da AV dizem respeito principalmente as diferenças temporais da

maturação das diferentes regiões corticais envolvidas no processamento das funções visuais (Braddick & Atkinson, 2011; Kiorpes, 2016; Leat et al., 2009; Lewis & Maurer, 2005; Odom & Green, 1984) – 8.6. Apêndice 6 A Área 17 de Brodmann (tida como responsável pela discriminação de padrões visuais finos) é a primeira a se tornar madura, com a maturidade relativa diminuindo quanto mais anteriormente à região cortical está localizada (Odom & Green, 1984).

A maturação da Área 17 de Brodmann ao longo dos primeiros seis meses de vida da criança coincide com um período de rápido aumento da qualidade óptica, desenvolvimento retiniano e melhora na acuidade (Odom & Green, 1984).

A acuidade visual, definida como a habilidade de um sistema visual de resolução espacial dos detalhes presentes em seu campo visual (Jacobs & Blakemore, 1988) pode ser verificada por meio de uma série de testes diferentes, que darão medidas variadas de acuidade conforme o tipo de tarefa testada. Um observador padrão pode ter uma acuidade variando de 1'' arco, que é a espessura de uma única linha preta em contraste com um fundo branco, até 1' arco, o tamanho de uma abertura ("gap") num anel negro contrastando com um fundo branco. Um padrão gradeado geralmente é usado em um teste de mensuração da acuidade visual, o que é definido como acuidade de grades (Lewis, 2005), embora o padrão do detalhe fino varie de teste para teste, podendo ser a largura de uma única linha preta, ou de um único espaço entre as linhas ou ainda a largura de uma linha somada a um espaço (Gilbert, 1953).

Os testes comportamentais mais usados para medir acuidade visual geralmente dependem das respostas verbais dos sujeitos, o que funciona adequadamente para adultos ou crianças de certa idade, bem motivadas. No entanto, para medirmos a acuidade visual de crianças pequenas e sujeitos não verbais são necessárias estratégias diferenciadas (Mayer & Dobson, 1982; Teller, 1979; Teller et al., 1986). A estratégia mais utilizada, nesses casos, é chamada de teste do olhar preferencial forçado e tira vantagem do fato de que crianças e pessoas em geral tendem a olhar para espaços preenchidos em detrimento dos vazios, homogêneos. É com base nessa estratégia que foi desenvolvido o Teste de Cartões de Acuidade de Teller - CAT (Mayer et al., 1995; Mayer & Dobson, 1982; Teller, 1979; Teller et al., 1986).

O CAT oferece uma resposta quantitativa da acuidade visual e é útil na avaliação visual de pacientes com defeitos oculares (ópticos ou neurais) uni ou bilaterais, bem como sujeitos com danos corticais. O teste combina a alta qualidade do estímulo de grades, usado em situação de pesquisa, ao julgamento subjetivo de aspectos

qualitativos da resposta da criança a tais estímulos (Teller, 1979; Teller et al., 1986).

A acuidade de grades, medida pelo teste de Teller e outros métodos de olhar preferencial, não equivale à acuidade a símbolos ou letras, tipicamente medida em adultos ou crianças mais velhas. A acuidade de grades é uma medida de acuidade discriminatória - relacionada à detecção, enquanto a acuidade relacionada a símbolos é uma acuidade de reconhecimento (Teller, 1979; Teller et al., 1986).

O Teste dos Cartões de Acuidade Visual de Teller foi desenvolvido pela Dra. Davida Teller e sua equipe de pesquisa, principalmente Velma Dobson e Russell D. Hamer, no Departamento de Psicologia da Universidade de Washington, em Seattle, Washington. Os Cartões de Acuidade de Teller originais foram fabricados pela Vistech Consultants, Inc. A nova versão, Cartões de Acuidade de Teller II (TAC II), foi desenvolvida pela Stereo Optical Co em parceria com os desenvolvedores originais (Instruction Manual Teller Acuity Cards TM Ii, 2005). Dois estudos normativos foram feitos para esse teste, um nos Estados Unidos e outro no Brasil, com resultados equivalentes. (Mayer et al., 1995; Salomao & Ventura, 1995) - **Figura 6**.

Figura 6. Valores Normativos de Acuidade Visual (em LogMar) em Função da Idade (em meses). As linhas cheias representam os Limites de Tolerância de

Acuidade Visual por Idade e a linha tracejada representa a Média de Acuidade Visual por Idade. Adaptado de Salomão e Ventura, 1995.

O CAT é composto de dezessete cartões cinza de 25,5 x 55,5 cm (35% de reflectância), cada qual com um orifício central de 4 mm de diâmetro, através do qual o examinador pode observar o comportamento de fixação do olhar da criança. Quinze dos cartões contém de um dos lados um quadrado de 12 x 12 cm com uma grade de ondas quadradas (listras verticais pretas e brancas, ~95% de contraste) - **Figura 7**. Cada um dos quinze cartões contém, respectivamente, as seguintes frequências espaciais, com aproximadamente meia oitava de diferença entre um cartão e outro, em ciclos/cm: 0,32, 0,43, 0,64, 0,86, 1,3, 1,6, 2,4, 3,2, 4,8, 6,5, 9,8, 13,0, 19,0, 26,0 e 38,0 (Instruction Manual Teller Acuity Cards TM Ii, 2005; Teller, 1979; Teller et al., 1986).

Figura 7. Cartões de Acuidade de Teller (CAT). Os cartões são cinza, com um quadrado de grades quadradas de um dos lados, com frequência espacial variável. O quadrado pode ser mostrado tanto do lado esquerdo quanto direito do cartão. No centro, encontra-se o orifício de 4 mm de diâmetro, através do qual o olhar preferencial da criança é examinado. Na imagem, no sentido horário, cartões com frequências espaciais (em ciclos por centímetro) de: 0,43; 1,3; 3,2 e 6,5.

1.4. Justificativa

Os efeitos da exposição ao Zika vírus no desenvolvimento visual ainda não foram adequadamente caracterizados, principalmente em crianças infectadas que não desenvolveram microcefalia. Um estudo de Ventura et al. (2017) detectou perdas visuais em crianças com SCZ, todas com microcefalia. Elas tiveram perda de acuidade visual medida com os Cartões de Acuidade de Teller (TAC), assim como danos no desenvolvimento visual e na função oculomotora – estrabismo e nistagmo.

No presente trabalho, a Acuidade Visual foi medida em crianças que haviam sido gestacionalmente expostas ao ZIKV, independentemente da ocorrência de microcefalia. A avaliação de funções sensoriais nessas crianças fornece dados que permitem que se comece a averiguar os efeitos do vírus em crianças que de outra forma se apresentam aparentemente saudáveis.

Além, disso ao examinar uma população na região sudeste do Brasil (nas cidades de Jundiaí, e Rio de Janeiro, nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro, respectivamente), longe do nordeste brasileiro, onde muitos casos de microcefalia já foram documentados, o presente estudo ajuda a registrar as diferenças regionais nos efeitos da infecção viral, causadas possivelmente por diferenças nas linhagens do ZIKV ou na suscetibilidade dos hospedeiros (Caires-Júnior et al., 2018).

O estudo e comparação do impacto na AV e desenvolvimento da AV nos casos de microcefalia causados por infecção por ZIKV e nos casos de microcefalia em decorrência de outras patologias também possibilita uma caracterização mais completa dos efeitos do Zika Vírus tanto no sistema visual quanto no Sistema Nervoso Central, de forma geral.

2. Objetivos

O objetivo geral do presente trabalho é avaliar a existência e magnitude das alterações na acuidade visual e no desenvolvimento da acuidade visual em bebês e crianças cujas mães foram infectadas pelo Zika vírus durante a gestação.

Os objetivos específicos são:

Comparar os danos na AV e desenvolvimento da AV:

em crianças expostas sem infecção e infectadas;

em crianças infectadas com e sem microcefalia;

em crianças com microcefalia decorrente da infecção por ZIKV e em crianças com microcefalia decorrente de outras causas diversas e;

Comparar os efeitos visuais decorrente da infecção por ZIKV de duas populações diferentes da região sudeste do Brasil, uma da cidade de Jundiaí e outra da cidade do Rio de Janeiro, para evidenciar possíveis diferenças nas linhagens do vírus.

3. Material e Métodos

3.1. Comitê de Ética

Projeto aprovado pelo CEPH-IPUSP, do Instituto de Psicologia da USP, sob número 67031216.0.0000.5561, pelo CEP da Faculdade de Medicina de Jundiaí, sob número 1446577 e pelo CEPH do Instituto Fernandes Figueira (IFF) – Fiocruz sob o número CAAE 526756616000005269 (anexos 1, 2 e 3).

3.2. Sujeitos

Foi realizado um estudo transversal no qual foram avaliadas 150 crianças de aproximadamente 2 meses até 36 meses de idade provenientes de duas coortes, a Coorte Zika Jundiaí e a Coorte IFF Fiocruz Rio de Janeiro.

3.2.1. Coorte Zika Jundiaí

A Coorte Zika Jundiaí foi organizada pela equipe do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí, sob a liderança do Prof. Dr. Saulo Passos e da Prof^a. Dr^a. Rosa Estela Gazetta. A coorte acompanhou 782 gestantes e 709 recém-nascidos, desde o início da gestação até os primeiros anos de vida da criança. Testes sorológicos, exames de RT-qPCR (Reação em Cadeia de Polimerase em tempo real) e avaliações clínicas foram realizadas tanto para as mães quanto para as crianças para verificar a existência de infecção por ZIKV bem como por outras doenças.

A população oriunda da Coorte Zika Jundiaí foi dividida em quatro grupos. O grupo controle (ZC) conta com 63 crianças (idade média de $5,8 \pm 4,7$ meses, 26 do sexo masculino) saudáveis e sem nenhuma alteração ocular conhecida, 8.1: Apêndice 1 - Tabela 1. A maioria dessas crianças (58) foi encaminhada pelo Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí e faz parte da Coorte Zika Jundiaí. Cinco (5) são provenientes de outros encaminhamentos e foram examinadas no Laboratório da Visão do IPUSP.

O grupo experimental, exposto durante a gestação, contou com 47 crianças (idade média de $7,0 \pm 5,7$ meses de idade, 25 do sexo masculino), cujas mães foram infectadas pelo ZIKV durante a gestação (confirmada por RT-qPCR ou teste sorológico). A maioria do grupo (45 crianças) foi encaminhada pelo Hospital

Universitário de Jundiaí e é parte da Coorte Zika Jundiaí. Duas crianças foram encaminhadas pela Prof^a. Dr^a. Mayana Zatz do Centro de Pesquisa em Genoma e Células Tronco do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo.

Esse grupo foi dividido em dois subgrupos: ZIKV Exposto (ZE, no qual apenas as mães tiveram a infecção confirmada por RT-qPCR ou análise sorológica, N= 23, idade média de $5,57 \pm 5,14$ meses; 14 do sexo masculino), Anexo 8.2: Apêndice 2 - Tabela 2 e ZIKV Infectado (ZI, tanto mãe quanto criança tiveram infecção confirmada por RT-qPCR ou sorologia, N= 24, idade média de $8,4 \pm 5,9$; 11 do sexo masculino), 8.3: Apêndice 3 - Tabela 3.

Além das crianças que dividimos entre esses grupos, nós ainda avaliamos 8 crianças (média de idade= $3,11 \pm 0,72$ meses, 1 do sexo masculino), que tiveram microcefalia decorrente de outras causas que não a infecção gestacional por ZIKV, compondo um grupo controle positivo (grupo M), 8.4: Apêndice 4 - Tabela 4.

Análise viral

Todas as crianças dos quatros grupos foram testadas para confirmar a infecção viral por Zika vírus e descartar infecções por outras doenças (TORCH, dengue e chikungunia) através de RT-qPCR e/ou sorologia. Os exames de RT-qPCR e sorologia foram realizados pela equipe do Hospital Universitário de Jundiaí e em dois casos, pela equipe do Centro de Pesquisa em Genoma e Células Tronco. A infecção foi majoritariamente confirmada por RT-qPCR, apesar de em alguns casos a confirmação se dar por teste sorológico ou avaliação clínica. A extração de RNA, bem como o teste de RT-qPCR e análise sorológica foram realizadas de acordo com métodos e procedimentos padronizados na literatura (Lanciotti et al., 2008).

DNA para o exame de RT-qPCR para confirmação da infecção veio ou da amostra de urina (25 mães, 11 crianças) ou da amostra de saliva (2 crianças). A infecção foi confirmada por sorologia em 5 casos (2 mães, 1 criança, em dois casos tanto para mãe quanto para criança). Em três casos a infecção foi confirmada tanto por RT-qPCR quanto por sorologia. Em 8 casos, a confirmação de mãe e criança se deram por diferentes métodos.

As crianças foram consideradas expostas ao ZIKV se suas mães tiveram ao menos uma amostra de RT-qPCR ou sorologia positiva para Zika vírus durante a gravidez. Os bebês foram considerados verticalmente infectados pelo ZIKV se tiveram ao menos uma amostra positiva de RT-qPCR ou sorologia dentro de 10 dias do

nascimento para minimizar as chances de inclusão de crianças com infecção pós-natal. Cinco crianças foram consideradas infectadas com base em sua avaliação clínica.

Avaliação clínica geral e oftalmológica

Cada criança teve exame fundoscópico completo realizado por um oftalmologista (Dr^a Kallene Summer ou Dr. Frederico Max Damico) e foi submetida a avaliação clínica realizada pela equipe do Hospital Universitário de Jundiaí, para registrar quaisquer sinais ou sintomas associados com a SCZ – p.ex: alterações musculares, esqueléticas ou comportamentais, irritabilidade, espasmos, problemas de deglutição e perdas auditivas, entre outros (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde., 2017).

3.2.2. Coorte IFF Fiocruz Rio de Janeiro.

A Coorte IFF Fiocruz Rio de Janeiro foi organizada pela equipe do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fiocruz, sob a orientação da Professora^a Dr^a. Andrea Zin. 296 mães e crianças sob suspeita de infecção por ZIKV foram avaliadas através de exames de RT-qPCR, testes sorológicos e avaliação clínica para confirmar a infecção pelo vírus e descartar outras patologias (TORCH, dengue, chikungunia). Parte das crianças dessa coorte teve os resultados de sua avaliação oftalmológica bem como da avaliação de sua função de motilidade visual publicados em dois artigos recentes (Tsui et al., 2018; Zin et al., 2018).

A população do Rio de Janeiro, oriunda da Coorte IFF Fiocruz, foi composta de 32 crianças, média de $29,2 \pm 5,0$ meses de idade, 17 do sexo masculino. Todas elas foram infectadas pelo Zika vírus (ZI) e apresentavam sintomas de SCZ (8.5. Apêndice 5). A maioria das crianças (19/32) teve confirmação laboratorial da infecção por ZIKV. Em 13 casos, os exames laboratoriais apresentaram resultado negativo para infecção por ZIKV, mas as crianças foram consideradas infectadas com base em critérios clínicos, após demais patologias terem sido desconsideradas através de exames de RT-qPCR ou sorologia. Com exceção de uma criança (que apresentou exame de fundo de olho alterado), todas as crianças tiveram microcefalia. Entre as crianças com microcefalia, 23 apresentaram exame fundoscópico alterado e 8 tiveram exame oftalmológico normal.

Análise viral e clínica

Todas as crianças dos dois grupos tiveram teste de RT-qPCR ou sorologia para confirmação da infecção por Zika virus realizados pela equipe médica do IFF- Fiocruz. Cada criança teve um exame fundoscópico completo e avaliação clínica realizada pela equipe médica da IFF - Fiocruz.

Prematuridade nas duas coortes

Nasceram prematuras, mas saudáveis, 18 crianças (11 controles e 7 expostos) da Coorte Zika Jundiaí e 3 crianças da Coorte Rio de Janeiro. Suas idades foram corrigidas (de pós-natal para pós-termo – 37 meses de idade) e suas AVs foram comparadas com as normas para idade pós-natal (Salomão & Ventura), supondo segundo estudos anteriores, que não existem diferenças de AV entre termos e prematuros saudáveis (Baraldi, Ferrari, Fonda, & Penne, 1981; V. Dobson, Mayer, & Lee, 1980; Oliveira, Costa, De Souza, & Ventura, 2004; S. Kos-Pietro, V. L. Towle, R. Cakmur, 1997; Weinacht, Kind, Mönting, & Gottlob, 1999)

3.3. O teste dos Cartões de Acuidade de Teller (CAT)

O CAT mede a acuidade visual de resolução em crianças desde o nascimento e pode ser aplicado até a idade de 36 meses. Para isso, faz uso do método de olhar preferencial de escolha forçada. A Acuidade Visual foi testada com o uso dos Cartões de Acuidade de Teller II (CAT II; Stereo Optical Co. em colaboração com Vistech Consultants, Inc), adaptando o procedimento original do teste (McDonald, Dobson, & Sebris, 1985; Teller et al., 1986) para evitar a subestimação da AV. O teste é composto de 15 cartões cinza de 25,5x55,5 cm (35% reflectância). Em todos os cartões há um pequeno orifício central (4 mm de diâmetro) para permitir que o pesquisador observe o comportamento visual da criança. Cada cartão contém de um dos lados do orifício um estímulo visual constituído por uma grade de onda quadrada (listras pretas e brancas, contraste de aproximadamente 95 %) 12x12 cm. Os cartões do teste apresentam os seguintes valores de frequência espacial, com aproximadamente meia oitava entre si: 0,32, 0,43, 0,64, 0,86, 1,3, 1,6, 2,4, 3,2, 4,8, 6,5, 9,8, 13,0, 19,0, 26,0 e 38,0 ciclos/cm. Quando vistos a uma distância de 57 cm, as frequências espaciais em ciclos/cm igualam as frequências em ciclos/grau. A luminância espacial média da grade é igual à do resto do cartão.

3.3.1. Procedimento de escada abreviado

A criança é colocada no colo de um adulto responsável, encarando o Observador (“O”) que segura o cartão, conforme visto na **Figura 8**. “O” apresenta os cartões de uma distância de 38 cm (crianças ≤ 6 meses) ou de 55 cm (crianças > 6 meses). No começo de cada teste, o “O” está cego para a localização do estímulo no cartão.

A atenção da criança é atraída para o cartão por “O”, que observa a direção de seu olhar, bem como outros aspectos de seu comportamento, pelo orifício no centro do cartão. A tarefa do “O” é fazer uma escolha forçada sobre a localização do quadrado, em cada cartão, baseado no comportamento da criança (especialmente a fixação visual). Atrás da criança, um pesquisador assistente (“A”) observa a localização do estímulo em cada tentativa, anota as respostas do “O” e informa se ele acertou ou errou.

A apresentação se dá na sequência dos cartões de frequência espacial baixa para alta, até o cartão no qual “O” faz uma escolha incorreta sobre a posição do estímulo. Na apresentação seguinte é mostrado um cartão com frequência espacial menor, no que é considerado a primeira reversão. Se o “O” acertar, segue-se para uma frequência espacial mais alta, no que seria a segunda reversão, se errar, para uma mais baixa. Ou seja, um procedimento de escada 1-para cima/1-para baixo é observado, sendo que cada reversão ocorre quando existe uma interrupção na sequência de apresentação dos cartões (seja essa sequência com cartões com frequências progressivamente mais altas ou com cartões com frequências progressivamente mais baixas) e essa sequência é, para todos os efeitos, revertida. A escada é encerrada após um mínimo de três a cinco reversões, dependendo da confiança do “O” nas respostas obtidas a partir do julgamento do comportamento da criança.

Figura 8. Aplicação do Teste de Acuidade de Teller. A criança permanece sentada no colo da mãe ou acompanhante. O Observador segura o cartão e indica ao assistente seu palpite, baseado na direção do olhar da criança, sobre de que lado estaria localizada a grade. O assistente informa se houve erro ou acerto e anota as respostas. É seguido um procedimento psicofísico de escada e o teste é encerrado após três a cinco reversões.

3.4. Análise dos Resultados

O limiar da AV é calculado como a média geométrica das frequências espaciais dos estímulos vistos nas três últimas reversões. O cálculo feito a partir de ciclos/cm é convertido em ciclos/grau e em logMar.

Os limiares de AV de cada criança foram comparados com valores normativos de Salomão & Ventura (1995), utilizando o programa Origin 8 (OriginLab). Uma regressão logarítmica foi calculada para cada grupo, de cada uma das duas populações utilizando-se o software Statistica (StatSoft). A correlação foi considerada significativa quando o valor de p para a regressão era menor que 0,05. Os três grupos da Coorte Zika Jundiaí também tiveram regressões lineares por faixa etária, para 2 ou 3 faixas etárias, realizadas, utilizando-se o programa Excel 2013 (Microsoft Office).

4. Resultados

4.1. Coorte Zika Jundiaí

Os dados de acuidade visual da Coorte Zika Jundiaí foram comparados com as normas de Salomão & Ventura (1995), usando os mesmos intervalos de tolerância do referido estudo, conforme mostra a **Figura 9**. As AVs de todas as crianças no grupo ZC estavam dentro da normalidade, para as respectivas idades (acima do limite de tolerância inferior para AV, **Figura 9A**). A maior parte das crianças (42/47, 89%) em ambos os subgrupos do grupo experimental (ZE e ZI) tiveram AV normal (**Figura 9B, C**). As 5 crianças com AV subnormal pertenciam ao subgrupo ZI (5/24; 21%; **Figura 9C**), e duas delas também apresentavam microcefalia. Entretanto, outras duas crianças com microcefalia do subgrupo ZI apresentaram AV normal para a idade.

Figura 9. Acuidade Visual (log MAR) em função da Idade (meses). As normas de Salomão e Ventura (1995) estão reproduzidas nos três gráficos. A linha tracejada mostra a média da AV (logMar) por idade e as linhas cheias mostram os limites de tolerância inferior e superior da AV por idade. (A): Dados de AV individuais para o grupo ZC (N=63). (B): Dados de AV individuais para o subgrupo ZE (N=23). (C): Dados de AV individuais para o subgrupo ZI (N=24). As crianças com microcefalia foram representadas como losangos vazios. A criança com microcefalia e alterações fundoscópicas está representada como um losango vazio com um asterisco acima.

Uma regressão não-linear (logarítmica) entre AV (logMAR) e idade (meses) foi calculada de modo a quantificar a progressão temporal do desenvolvimento visual em cada um dos subgrupos analisados, conforme mostram os dados e linhas correlacionais na **Figura 10**.

O grupo ZC e o subgrupo ZE apresentaram uma correlação significativa entre idade e AV ($R^2 = 0,8$, $p < 0,0000$ e $R^2 = 0,6$, $p < 0,0000$, respectivamente; **Figura 10B**). No entanto, o subgrupo ZI não apresentou uma correlação significativa entre idade e log AV ($R^2 = 0,04$; $p = 0,38$; **Figura 10C**).

Figura 10. Regressão não linear (logarítmica) entre AV (logMar) e Idade (meses). A: O grupo ZC apresentou uma correlação significativa (N= 63, $p < 0,0000$); B: O subgrupo ZE (N= 23, $p < 0,0000$) também apresentou uma correlação significativa entre AV e idade. C: O subgrupo ZI (N= 24, $p = 0,377$) não apresentou correlação significativa entre AV e idade. Em todos os casos, o ajuste de dados se deu entre 2 e 24 meses.

A regressão logarítmica nos fornece informações relevantes sobre a trajetória majoritariamente não-linear do desenvolvimento da acuidade visual. Entretanto, a evolução da AV é quasi-linear em faixas etárias restritas e, reconhecidamente, de desenvolvimento muito mais rápido nos primeiros estágios de desenvolvimento. O cálculo de regressões lineares permite avaliar e comparar as diferentes velocidades de mudança da AV em diferentes períodos do desenvolvimento.

Um conjunto de regressões lineares foi calculado para 2 ou 3 faixas etárias em cada um dos grupos (**Figura 11**). Os acréscimos de AV por idade foram de:

Grupo ZC (Figura 11A)

0,9 oitavas/mês (1,2 - 3 meses; N= 24, $R^2 = 0,89$)

0,36 oitavas/mês (3,1 - 7,3 meses; N= 23, $R^2 = 0,65$)

0,01 oitavas/mês (8,4 – 21,8 meses; N= 16, $R^2 = 0,01$)

Os dados do grupo ZC apresentam taxas de desenvolvimento bem próximas as dos dados normativos de Salomão & Ventura (1995) (~1 oitava/mês, de 0,5 a 3 meses; 0,21 oitavas/mês, de 4 a 8 meses e 0,01 oitavas/mês, de 10 a 36 meses).

Subgrupo ZE (Figura 11B)

0,7 oitavas/mês (1,7 - 3 meses; N= 11, $R^2 = 0,11$)

0,6 oitavas/mês (3,2 – 6,7 meses; N= 7, $R^2 = 0,78$)

0,07 oitavas/mês (9,6 – 22,5 meses; N= 5, $R^2 = 0,03$).

Subgrupo ZI (Figura 3C)

(O subgrupo ZI foi dividido em 2 faixas etárias devido à limitações do N)

0,13 oitavas/mês (2,1 – 7,1 meses; N= 14, $R^2 = 0,05$)

0,01 oitavas/mês (9,5 – 22,5 meses; N= 10, $R^2 = 0,005$)

Figura 11. Regressões lineares em diferentes faixas etárias mostram o ritmo do desenvolvimento da AV em oitavas por mês nos diferentes grupos. Acuidade Visual (logMAR) em função da Idade (meses) para o grupo controle e os dois subgrupos experimentais. Linhas cheias mostram a regressão linear para cada faixa etária com a equação correspondente e o acréscimo na AV em oitavas/mês. (A): Grupo ZC (0,9 oitavas/mês entre 1,16 e 3 meses; 0,36 oitavas/mês entre 3,1 e 7,3 meses e 0,01 oitavas/mês entre 8,37 e 21,77 meses). (B): Subgrupo ZE (0,7 oitavas/mês entre 1,73 e 3 meses; 0,6 oitavas/mês entre 3,17 e 6,7 meses e 0,07 oitavas/mês entre 9,57 e 22,5 meses). (C): Subgrupo ZI (0,13 oitavas/mês entre 2,1 e 7,13 meses e 0,01 oitavas/mês entre 9,53 e 22,5 meses). Nesse subgrupo os dados foram divididos apenas em duas faixas etárias devido ao pequeno número de crianças entre 1 e 3 meses. O ritmo de desenvolvimento (oitavas/mês) no subgrupo ZI é muito mais lento do que nos outros grupos.

Apenas duas crianças do subgrupo ZI tiveram tanto perda de AV quanto microcefalia e apenas uma, além disso, apresentou danos fundoscópicos.

4.2. Coorte IFF Fiocruz Rio de Janeiro

Os dados de acuidade visual da Coorte IFF Fiocruz Rio de Janeiro foram comparados com as normas de Salomão & Ventura (1995), usando os mesmos intervalos de tolerância do referido estudo, conforme mostra a **Figura 12**. A maior parte das crianças dessa coorte (27/32 – 84%) teve AV abaixo do normal para a idade. Apenas uma das crianças do grupo ZI da Coorte Rio de Janeiro não possuía microcefalia (embora apresentasse danos fundoscópicos). Entre as crianças com microcefalia 23/31 (74 %) apresentaram alterações de fundo de olho.

Figura 12. Acuidade Visual (log MAR) em função da Idade (meses) da Coorte Rio de Janeiro (ZI). Linhas tracejadas mostram a média da AV (logMar) por idade e as linhas cheias mostram os limites de tolerância inferior e superior da AV por idade, segundo Salomão & Ventura (1995). N= 32, média de idade de $29,2 \pm 5,0$ meses. Os losangos brancos representam as AVs das crianças com microcefalia, o losango preto representa a AV da criança sem microcefalia.

Assim como foi feito para os grupos da Coorte Jundiaí, uma regressão não-linear (logarítmica) entre logAV (logMAR) e idade (meses) foi calculada, para que a progressão temporal do desenvolvimento visual fosse quantificada, conforme visto na **Figura 13**. Não houve correlação entre idade e AV nesse grupo ($R^2 = 0,0076$; $p = 0,087$), da mesma forma que no subgrupo ZI da Coorte Jundiaí.

Figura 13. Regressão não linear (logarítmica) entre AV (logMar) e Idade (meses) para a Coorte Fiocruz Rio de Janeiro. Não houve correlação significativa entre idade e AV ($R^2=0,0076$; $p=0,087$). O ajuste de dados se deu entre 22 e 36 meses.

Não foi possível realizar uma regressão linear por faixas etárias, dado que todas as crianças avaliadas se encontram em uma mesma faixa etária, na qual o acréscimo de oitavas/mês é quase constante. Dessa forma, nenhuma informação adicional sobre o desenvolvimento da AV poderia ser apreendida por meio dessa análise.

4.3. Comparação entre os grupos ZI das Coortes.

A Coorte Jundiaí possui quatro grupos de crianças: ZC, ZE, ZI e M.

A Coorte Fiocruz Rio de Janeiro tem crianças relativas apenas ao grupo ZI, comparável ao respectivo grupo da Coorte Jundiaí.

As crianças do grupo ZI da Coorte Jundiaí tem uma faixa etária mais ampla (entre 2,1 e 22,5 meses) do que as crianças da Coorte Fiocruz Rio de Janeiro (entre 22 e 36 meses). A forma mais eficiente de compararmos as duas coortes, então, é analisando

o grupo do Rio de Janeiro em contraste com as crianças mais maduras do grupo ZI de Jundiaí (dos 6 aos 22 meses de idade, a segunda faixa etária considerada para a regressão linear mostrada na **Figura 11C**), conforme mostra a **Figura 14**.

Figura 14. Acuidade Visual (logMAR) em função da Idade (meses) comparação entre os grupos ZI das coortes Jundiaí e Coorte Fiocruz Rio de Janeiro. Linhas tracejadas mostram a média da AV (logMar) por idade e as linhas cheias mostram os limites de tolerância inferior e superior da AV por idade, segundo Salomão & Ventura (1995). Os losangos brancos representam as AVs das

crianças com microcefalia, os losangos pretos representam a AV das crianças sem microcefalia (A): Grupo ZI da Coorte Jundiaí (entre 6 e 22 meses de idade, N= 12). B: Grupo ZI da Coorte Fiocruz Rio de Janeiro (entre 22 e 36 meses, N = 32).

Na respectiva faixa etária, a Coorte Jundiaí tem 33 % (4/12) das crianças com AV abaixo da normalidade, enquanto que o grupo do Rio de Janeiro tem 84 % (27/32) das crianças com AV abaixo do normal para idade.

Na faixa etária analisada, a Coorte Jundiaí apresenta apenas 25 % (3/12) de crianças com microcefalia e somente 8 % (1/12) das crianças apresentam alterações fundoscópicas. A Coorte Rio de Janeiro, por sua vez, apresenta 97 % (31/32) das crianças com microcefalia, sendo que a única entre as crianças nesse grupo que não possui microcefalia, tem danos fundoscópicos. Das crianças com microcefalia, 74 % (23/31) também possuem alterações oftalmológicas.

4.4. Comparação entre as crianças com microcefalia do grupo ZI e do grupo M da Coorte Zika Jundiaí.

Apenas 4 crianças no grupo ZI apresentaram microcefalia em decorrência da infecção gestacional por Zika vírus, enquanto que 8 crianças da mesma Coorte, que compõe o Grupo M, tiveram microcefalia por conta de outras patologias infecciosas.

No entanto, das 4 crianças com microcefalia do grupo ZI, 50 % apresentaram AV abaixo dos limites de tolerância para a idade, enquanto que no grupo M somente 12,5 % (1/8) das crianças tiveram AV abaixo do normal, como pode ser visto na Figura 15.

Figura 15. Acuidade Visual (log MAR) em função da Idade (meses) comparação entre as crianças com microcefalia do subgrupo ZI e do grupo M da coorte Jundiaí. Linhas tracejadas mostram a média da AV (logMar) por idade e as linhas cheias mostram os limites de tolerância inferior e superior da AV por idade, segundo Salomão & Ventura (1995). Os losangos brancos mostram as AVs individuais do grupo M (N= 8). Os losangos pretos mostram as AVs individuais do subgrupo ZI (N = 4).

5. Discussão

O presente trabalho é o primeiro a obter medidas de função visual em crianças em 4 categorias: (1) expostas ao Zika vírus durante a gestação, mas não infectadas (subgrupo ZE, N= 23); (2) crianças gestacionalmente expostas e infectadas mas sem microcefalia (20/24 no subgrupo ZI da Coorte Zika Jundiaí e 1/32 no grupo ZI da Coorte IFF Fiocruz Rio de Janeiro); (3) crianças com microcefalia em decorrência do Zika vírus (4/24 no subgrupo ZI da Coorte Zika Jundiaí e 31/32 no grupo ZI da Coorte IFF Fiocruz Rio de Janeiro) e (4) crianças com microcefalia em decorrência de outros fatores (8 no grupo M da Coorte Zika Jundiaí).

Além disso, esse estudo também é o primeiro a analisar e comparar a função visual em populações geograficamente diferentes que sofreram exposição ao ZIKV (da cidade de Jundiaí, no estado de São Paulo e da cidade do Rio de Janeiro, no estado do Rio de Janeiro).

Somente a exposição gestacional ao ZIKV, na ausência de infecção, não teve influência na situação ocular, AV ou desenvolvimento da AV, segundo nossos dados. Todas as crianças do subgrupo ZE (N= 23) tiveram acuidade visual dentro do normal, medida pelo CAT, e nenhum sinal de lesões retinianas de acordo com o exame fundoscópico. Ou seja, quando a criança é gestacionalmente exposta ao ZIKV, mas a infecção não é transmitida ao feto, os dados aqui presentes indicam que a criança deve apresentar AV normal para a idade.

Quando há infecção por Zika vírus, nossos dados indicam que pode haver prejuízo à AV. Do subgrupo ZI da Coorte Jundiaí, 21 % (5/24) das crianças tiveram AV abaixo do normal para a idade, enquanto que no grupo ZI da Coorte Fiocruz Rio de Janeiro, 84 % (27/32) das crianças tiveram AV sub-normal. É importante destacar que 83 % (20/24) das crianças do subgrupo ZI Jundiaí não possuíam microcefalia ou outros danos cognitivos e/ou oftalmológicos, enquanto que no grupo de crianças do Rio de Janeiro todas possuíam microcefalia e/ou danos oftalmológicos.

Do pequeno número de crianças com microcefalia do subgrupo ZI Jundiaí (4/24), 50 % teve AV abaixo do normal para a idade. Das crianças com microcefalia no subgrupo ZI Rio de Janeiro (31/32), 87 % apresentaram AV subnormal. A alta percentagem de crianças infectadas por ZIKV que também possui AV abaixo do normal nas duas coortes analisadas é consistente com os dados que L. O. Ventura et al. (2017) encontraram no Nordeste do Brasil (73% - 22/31 das crianças com microcefalia em

decorrência da infecção por ZIKV tiveram perda de AV).

Apesar da AV da maioria das crianças sem microcefalia do subgrupo ZI de Jundiaí estar dentro da normalidade, a análise da relação entre AV e idade sugere uma alteração no desenvolvimento da AV, que estaria mais lenta (conforme mostra a **Figura 10C**). O mesmo acontece com o grupo ZI da coorte Fiocruz Rio de Janeiro, embora todas as crianças nesse grupo possuam microcefalia e/ou alteração oftalmológica. A ausência de correlação entre idade e AV para esses dois grupos está em contraste com o que ocorre nos grupos ZC e ZE de Jundiaí nos quais a AV melhora com a idade, exibindo uma correlação estatisticamente significativa. A ausência de correlação entre AV e idade sugere que quando há infecção por ZIKV, ocorre o atraso do desenvolvimento da acuidade visual, mesmo na ausência de microcefalia ou perda de acuidade imediata.

Além disso, a taxa de desenvolvimento da acuidade visual (em oitaves/mês) em ambas as faixas etárias do subgrupo ZI da Coorte Jundiaí se apresenta substancialmente mais lenta do que nos grupos ZC e ZE da mesma coorte, confirmando a hipótese de que existe atraso no desenvolvimento da AV mesmo na ausência de danos cognitivos e/ou oftalmológicos aparentes. Portanto, o desenvolvimento da AV nos dois grupos infectados das coortes aqui estudadas deve ser acompanhado longitudinalmente, para verificar se ele atinge uma normalidade, e pais e professores devem observar atentamente crianças que sofreram infecção por ZIKV, dado que elas podem apresentar problemas de aprendizado ou outras alterações cognitivas em decorrência de perdas visuais ou de outros danos neurológicos associados.

França et al. (2016) observam que a microcefalia em decorrência da infecção por ZIKV possui características morfofisiológicas bem diversas da microcefalia causada por outras doenças (apresentando calcificações intracranianas graves, malformações corticais severas, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar e hipodensidade anormal da massa encefálica branca). Ao compararmos as crianças com microcefalia causada pela infecção por ZIKV com as crianças com microcefalia em decorrência de outros fatores na Coorte Zika Jundiaí, isso parece ser verdadeiro também para os danos à acuidade visual: as crianças com microcefalia associada à infecção por ZIKV têm mais chances de apresentar AV abaixo do normal do que as crianças da mesma coorte com microcefalia causada por outras doenças (50 % contra 12,5%).

Os dados aqui mostrados também reforçam que não necessariamente a microcefalia está relacionada a danos fundoscópicos ou perda de AV (Satterfield-Nash

et al., 2017; L. O. Ventura et al., 2017). Das crianças com microcefalia no grupo ZI de Jundiaí, apenas duas apresentaram acuidade visual subnormal e apenas uma dentre essas, danos fundoscópicos. Somente uma das crianças do grupo M de Jundiaí teve AV abaixo do normal para a idade. Na Coorte Rio de Janeiro, na qual a presença de microcefalia entre as crianças infectadas foi muito mais acentuada, ainda assim 16 % das crianças com microcefalia do grupo ZI tiveram AV normal para a idade.

O exame oftalmológico das crianças da Coorte Jundiaí não revelou quaisquer danos oftalmológicos, com exceção de uma das crianças com microcefalia. No estudo de L.O. Ventura et al. (2017), embora 32 dos seus sujeitos com microcefalia apresentassem perda de AV, apenas 14 tiveram achados fundoscópicos. Esses achados mostram que, ao menos nessas duas populações estudadas, as deficiências visuais causadas pela infecção por ZIKV se devem a danos neurológicos no sistema nervoso central.

A Coorte Rio de Janeiro mostra um quadro ligeiramente diferente, dado que as alterações fundoscópicas, as perdas de AV e a microcefalia parecem mais concomitantes nessa coorte. Apenas uma em 32 crianças não apresentou microcefalia, porém apresentou exame de fundo de olho alterado. Das 31 crianças com microcefalia, apenas 8 não tiveram danos fundoscópicos e somente 5 não tiveram AV subnormal. Ou seja, na referida coorte, todas as crianças com perda de AV tinham microcefalia e/ou danos oftalmológicos, o que torna difícil saber se os danos à acuidade visual nessas crianças se devem a alterações neurológicas, oftalmológicas, ou ambas.

As crianças que compuseram nossa coorte Rio de Janeiro, vieram de um estudo maior, realizado no IFF Fiocruz. Dois artigos foram publicados pela equipe do IFF referentes a esse grupo de crianças, mostrando que além das alterações fundoscópicas (principalmente danos retinianos e no nervo óptico) (Tsui et al., 2018), as crianças dessa coorte também apresentaram perdas em outra função visual (motilidade ocular) (Zin et al., 2018), o que está de acordo com o alto grau de perda de AV encontrado nesse grupo no presente trabalho.

Embora o tamanho dos grupos infectados em cada uma das populações aqui estudadas (Jundiaí-SP e Rio de Janeiro-RJ), com respectivamente 23 e 32 indivíduos, seja relativamente próximo, as características dos sujeitos que as constituem são significativamente diferentes. Todos os sujeitos da Coorte Fiocruz Rio de Janeiro possuem microcefalia e/ ou comprometimento oftalmológico contra apenas 16 % (4/24) de sujeitos com microcefalia da Coorte Jundiaí. A maioria (84%) das crianças da Coorte

Rio de Janeiro apresentou AV abaixo da normalidade contra 50% das crianças com microcefalia da Coorte Jundiaí.

Parte das diferenças entre as duas coortes pode se dever ao viés de seleção de sujeitos em cada um dos estudos das quais elas derivam (a coorte Jundiaí acompanhou mães em período gestacional independentemente de elas apresentarem ou não sintomas de infecção por ZIKV e apenas posteriormente separou gestantes e crianças por grupos, conforme avaliação laboratorial e clínica, enquanto a coorte Rio de Janeiro acompanhou apenas gestantes sintomáticas ou crianças com suspeita de infecção). Ainda que o viés de seleção explique parcialmente o maior número de crianças com microcefalia que compõe o grupo ZI da coorte Rio de Janeiro, esse viés por si só não explica as diferenças de comprometimento cognitivo e visual entre os grupos ZI das duas coortes. Essas diferenças podem ser decorrentes de variações nas linhagens do vírus presentes nas duas cidades, muito embora ambas se encontrem na região Sudeste do país. Podem também decorrer de diferenças de resistência imunológica entre as duas populações, decorrentes de exposição prévia a outros agentes virais, características nutricionais ou diferenças nos padrões de expressão gênica (Caires-Júnior et al., 2018).

O fato da taxa de perda de acuidade visual nas crianças cariocas aqui estudadas (84%) ser semelhante à taxa de perda de acuidade visual das crianças analisadas por L. O. Ventura et al. (2017) no Nordeste (73%), bem como o fato desses dois grupos de crianças serem quase que totalmente constituídos por crianças com microcefalia, também parecem sugerir que, caso existam diferenças entre as cepas do ZIKV envolvidas, a que circula no Rio de Janeiro é igual ou mais próxima da do Nordeste do que da linhagem que está presente em Jundiaí. Entretanto, é preciso ressaltar que outros fatores como as diferenças nas condições de saneamento básico, conscientização e prevenção da infecção por ZIKV e combate ao vetor (*Aedes aegypti*) entre as duas coortes aqui estudadas e a população estudada por L. O. Ventura et al, assim como uma possível diferença de susceptibilidade entre os hospedeiros (Caires-Júnior et al., 2018), também devem ser considerados na tentativa de compreender as diferentes manifestações neurológicas e visuais causadas pela infecção por ZIKV nessas populações.

6. Conclusões

A exposição gestacional ao ZIKV sem concomitante infecção não parece afetar a AV ou o desenvolvimento da AV. Entretanto, quando a mãe é infectada por ZIKV durante a gravidez e essa infecção é verticalmente transmitida ao feto, a criança pode apresentar AV abaixo da normalidade mesmo na ausência de microcefalia e de outros danos neurológicos e/ou oftalmológicos aparentes. Apesar disso, o presente trabalho está de acordo com outros estudos que indicam maior probabilidade da criança apresentar perda de acuidade visual quando se encontra comprovadamente cognitiva e/ou oftalmologicamente comprometida.

As duas análises de dados do subgrupo ZI de Jundiaí – a regressão não linear e as regressões lineares de duas ou três faixas etárias restritas – estão em concordância com a noção de que a infecção gestacional por ZIKV pode levar a um desenvolvimento anormal (mais lento) da acuidade visual. Se replicado, esse achado tem implicações mais gerais, visto que quaisquer deficiências de função visual podem ser potenciais indicadores de danos no sistema nervoso central. Dessa forma, os dados apresentados aqui têm profundas repercussões na saúde pública. Estudos que reforcem esses achados se fazem, portanto, necessários.

A taxa mais alta de perda de acuidade visual nos casos de microcefalia em decorrência da infecção por ZIKV em comparação com os casos de microcefalia por conta de outras doenças parece sugerir que danos à AV são uma característica diferencial da microcefalia causada pela infecção por ZIKV.

Por último, é importante destacar que as diferentes taxas de perda de AV, bem como de incidência de microcefalia e de comprometimento oftalmológico entre as duas populações aqui estudadas, e em comparação com os dados da literatura sobre a incidência no nordeste brasileiro, são consistentes com a hipótese de que podem existir diferenças regionais importantes entre as linhagens de ZIKV que circulam no país, bem como diferenças de suscetibilidade de hospedeiros entre as populações estudadas. Esses fatores também requerem mais estudos.

7. Referências Bibliográficas

- Almeida, I. M. L. M. de, Ramos, C. V., Rodrigues, D. C., Sousa, A. C. de, Nascimento, M. de L. C. A. P. C. do, Silva, M. V. B. da, ... Carvalho-Costa, F. A. (2018). Clinical and epidemiological aspects of microcephaly in the state of Piauí, northeastern Brazil, 2015–2016. *Jornal de Pediatria*, (xx). <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.04.013>
- Banks, M. S., & Bennett, P. J. (1988). Optical and photoreceptor immaturities limit the spatial and chromatic vision of human neonates. *Journal of the Optical Society of America A*, 5(12), 2059. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.5.002059>
- Baraldi, P., Ferrari, F., Fonda, S., & Penne, A. (1981). Vision in the neonate (full-term and premature): Preliminary result of the application of some testing methods. *Documenta Ophthalmologica*, 51(1–2), 101–112. <https://doi.org/10.1007/BF00140882>
- Baylor, D. A. (1987). Photoreceptors signals and vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 28, 34–49.
- Birch, E. E., & Bane, M. C. (1991). Forced Choice Preferential Looking Acuity of Children with Cortical Visual Impairment. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 33(8), 722–729.
- Braddick, O., & Atkinson, J. (2011). Development of human visual function. *Vision Research*, 51(13), 1588–1609. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.02.018>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. (2017). *Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relac. Brasília*. Retrieved from <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>
- Caires-Júnior, L. C., Goulart, E., Melo, U. S., Araujo, B. S. H., Alvizi, L., Soares-Schanoski, A., ... Zatz, M. (2018). Discordant congenital Zika syndrome twins show differential in vitro viral susceptibility of neural progenitor cells. *Nature Communications*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02790-9>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2018). World Map Areas With Zika. Retrieved from <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/world-map-areas-with-zika>
- Costello, A., Dua, T., Duran, P., Güzümmezoglu, M., Oladapo, O. T., Perea, W., ... Saxena, S. (2016). Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(6), 406–406A. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.176990>
- Cugola, F. R., Fernandes, I. R., Russo, F. B., Freitas, B. C., Dias, J. L. M., Guimarães, K. P., ... Beltrao-Braga, P. C. B. B. (2016). The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature*, 534(7606), 267–271. <https://doi.org/10.1038/nature18296>
- De Paula Freitas, B., De Oliveira Dias, J. R., Prazeres, J., Sacramento, G. A., Ko, A. I., Maia, M., & Belfort, R. (2016). Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmology*, 134(5), 529–535. <https://doi.org/10.1001/jamaophthamol.2016.0267>
- de Paula Freitas, B., Ko, A. I., Khouri, R., Mayoral, M., Henriques, D. F., Maia, M., & Belfort, R. (2017). Glaucoma and Congenital Zika Syndrome. *Ophthalmology*, 124(3), 407–408. <https://doi.org/10.1016/j.opththa.2016.10.004>

- Dias, J. L. M., Guimarães, K. P., Benazzato, C., Almeida, N., Graciela, C., Romero, S., ... Patricia, C. (2016). Experimental Models, 534(7606), 267–271.
<https://doi.org/10.1038/nature18296>.The
- Dobson, V., Mayer, D. L., & Lee, C. P. (1980). Visual acuity screening of preterm infants. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 19(12), 1498–1505.
- Dobson, V., Quinn, G. E., Siatkowski, R. M., Baker, D., Hardy, R. J., Reynolds, J. D., ... Tung, B. (1999). Agreement between Grating Acuity at Age 1 Year and Snellen Acuity at Age 5.5 Years in the Preterm Child, 40(2), 496–503.
- Ebrey, T. ., & Koutalos, Y. (2001). Vertebrate Photoreceptors. *Progress in Retinal and Eye Research*, 20, 49–94.
- Faria, N. R., Do Socorro Da Silva Azevedo, R., Kraemer, M. U. G., Souza, R., Cunha, M. S., Hill, S. C., ... Vasconcelos, P. F. C. (2016). Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*, 352(6283), 345–349. <https://doi.org/10.1126/science.aaf5036>
- França, G. V. A., Schuler-Faccini, L., Oliveira, W. K., Henriques, C. M. P., Carmo, E. H., Pedi, V. D., ... Victora, C. G. (2016). Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*, 388(10047), 891–897.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30902-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30902-3)
- Gilbert, M. (1953). Definition of visual acuity. *British Journal of Ophthalmology*, 37(11), 661–669. <https://doi.org/10.1136/bjo.37.11.661>
- Hayes, E. B. (2009). Zika virus outside Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 15(9), 1347–1350.
<https://doi.org/10.3201/eid1509.090442>
- Hertz, B. G., & Rosenberg, J. (1992). Effect of Mental Retardation and Motor Disability on Testing with Visual Acuity Cards. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 34(2), 115–122.
- Heukelbach, J., Alencar, C. H., Kelvin, A. A., de Oliveira, W. K., & de Góes Cavalcanti, L. P. (2016). Zika virus outbreak in Brazil. *Journal of Infection in Developing Countries*, 10(2), 116–120. <https://doi.org/10.3855/jidc.8217>
- Instruction Manual Teller Acuity Cards™ li. (2005). Reference and Instruction Manual Teller Acuity Cards™ li.
- Jacobs, D. S., & Blakemore, C. (1988). Factors limiting the postnatal development of visual acuity in the monkey. *Vision Research*, 28(8), 947–958. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(88\)90104-6](https://doi.org/10.1016/0042-6989(88)90104-6)
- Joselevitch, C. (2009). Human Retinal Circuitry and Physiology. *Psychology & Neuroscience*, (1), 137–161.
- Joselevitch, C. ., & Kamermans, M. (2009). Retinal Parallel Pathways: Seeing with Your Inner Fish. *Vision Research*, (49), 943–959.
- Kandel, E. R. ., Schwartz, J. H. ., & Jessel, T. M. . (2000). *Principles of Neuroscience* (3rd ed.). New York: McGraw Hill.
- Kiorpes, L. (2016). The Puzzle of Visual Development: Behavior and Neural Limits. *The Journal of Neuroscience*, 36(45), 11384–11393. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2937->

- Lanciotti, R. S., Kosoy, O. L., Laven, J. J., Velez, J. O., Lambert, A. J., Johnson, A. J., ... Duffy, M. R. (2008). Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging Infectious Diseases*, 14(8), 1232–1239. <https://doi.org/10.3201/eid1408.080287>
- Leat, S. J., Yadav, N. K., & Irving, E. L. (2009). Development of visual acuity and contrast sensitivity in children. *Journal of Optometry*, 2(1), 19–26. <https://doi.org/10.3921/joptom.2009.19>
- Lewis, T. L., & Maurer, D. (2005). Multiple sensitive periods in human visual development: Evidence from visually deprived children. *Developmental Psychobiology*, 46(3), 163–183. <https://doi.org/10.1002/dev.20055>
- Mash, C., & Dobsont, V. (1998). Long-term Reliability and Predictive Validity of the Teller Acuity Card Procedure, 38(4).
- Mayer, D. L., Beiser, A. S., Warner, A. F., Pratt, E. M., Raye, K. N., & Lang, J. M. (1995). Monocular acuity norms for the teller acuity cards between ages one month and four years. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 36(3), 671–685.
- Mayer, D. L., & Dobson, V. (1982). Visual acuity development in infants and young children, as assessed by operant preferential looking. *Vision Research*, 22(9), 1141–1151. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(82\)90079-7](https://doi.org/10.1016/0042-6989(82)90079-7)
- Mayer, D. L., Fulton, A. B., & Sossen, P. L. (1983a). Preferential looking acuity of pediatric patients with developmental disabilities. *Behavioural Brain Research*, 10(1), 189–197. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(83\)90164-X](https://doi.org/10.1016/0166-4328(83)90164-X)
- Mayer, D. L., Fulton, A. B., & Sossen, P. L. (1983b). Preferential looking acuity of pediatric patients with developmental disabilities. *Behavioural Brain Research*, 10(1), 189–197. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(83\)90164-X](https://doi.org/10.1016/0166-4328(83)90164-X)
- McDonald, M. A., Dobson, V., & Sebris, S. L. (1985). The acuity cord procedure: A rapid test of infant acuity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 26(8), 1158–1162.
- Mlakar, J., Korva, M., Tul, N., Popović, M., Poljšak-Prijatelj, M., Mraz, J., ... Avšič Županc, T. (2016). Zika Virus Associated with Microcephaly. *New England Journal of Medicine*, 374(10), 951–958. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600651>
- Moore, C. A., Staples, J. E., Dobyns, W. B., Pessoa, A., Ventura, C. V., Da Fonseca, E. B., ... Rasmussen, S. A. (2017). Characterizing the pattern of anomalies in congenital zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatrics*, 171(3), 288–295. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982>
- Odom, J. V., & Green, M. (1984). Developmental physiological optics and visual acuity: A brief review. *Experientia*, 40(11), 1178–1181. <https://doi.org/10.1007/BF01946643>
- Oliveira, A. G. F., Costa, M. F., De Souza, J. M., & Ventura, D. F. (2004). Contrast sensitivity threshold measured by sweep-visual evoked potential in term and preterm infants at 3 and 10 months of age. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37(9), 1389–1396. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004000900014>
- P. Brasil, J.P. Pereira, Jr., M. E. M. et al. (2016). Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio

- de Janeiro. *Consultant*, 56(11), 1024–1025. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602412>
- Parra, B., Lizarazo, J., Jiménez-Arango, J. A., Zea-Vera, A. F., González-Manrique, G., Vargas, J., ... Pardo, C. A. (2016). Guillain–Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1513–1523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605564>
- Passos, S. D., & Zanotto, P. M. D. A. (2016). Infecção Vertical pelo vírus ZIKA e suas repercussões na área materno-infantil. Sao Paulo: Universidade de Sao Paulo.
- Purves, D. ., Augustine, G. ., & Fitzpatrick, D. (2010). *Neuroscience*. Sunderland (MA): Sinaeur Associates.
- S. Kos-Pietro, V. L. Towle, R. Cakmur, J.-P. S. (1997). Maturation of Human Visual Evoked Potentials: 27 Weeks Conceptional Age to 2 Years. *Neuropediatrics*, 28(6), 318–323.
- Salomao, S. R., & Ventura, D. F. (1995). Large sample population age norms for visual acuities obtained with Vistech-Teller Acuity Cards. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 36(3), 657–670.
- Santos, T. dos, Rodriguez, A., Almiron, M., & Sanhueza, A. (2016). Zika Virus and the Guillain – Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries, 1–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1609015>
- Satterfield-Nash, A., Kotzky, K., Allen, J., Bertolli, J., Moore, C. A., Pereira, I. O., ... Peacock, G. (2017). Health and Development at Age 19–24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak — Brazil, 2017. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(49), 1347–1351. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6649a2>
- Schwartz, S. H. (2004). *Visual Perception - A Clinical Orientation* (3rd ed.). Highstown: McGraw Hill.
- Teller, D. Y. (1979). The forced-choice preferential looking procedure: A psychophysical technique for use with human infants. *Infant Behavior and Development*, 2(1), 135–153. [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(79\)80016-8](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(79)80016-8)
- Teller, D. Y. (1997). First glances: The vision of infants: The Friedenwald lecture. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 38(11), 2183–2203.
- Teller, D. Y., McDonald, M. A., Preston, K., Sebris, S. L., & Dobson, V. (1986). Assessment of Visual Acuity in Infants and Children; the Acuity Card Procedure. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 28(6), 779–789. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1986.tb03932.x>
- Tsui, I., Moreira, M. E. L., Rossetto, J. D., Vasconcelos, Z., Gaw, S. L., Neves, L. M., ... Zin, A. A. (2018). Eye Findings in Infants With Suspected or Confirmed Antenatal Zika Virus Exposure. *Pediatrics*, 142(4), e20181104. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1104>
- Van Der Linden, V., Filho, E. L. R., Lins, O. G., Van Der Linden, A., Aragão, M. D. F. V. V., Brainer-Lima, A. M., ... Ramos, R. C. (2016). Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: Retrospective case series study. *BMJ (Online)*, 354. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3899>
- Ventura, L. O., Ventura, C. V., Lawrence, L., van der Linden, V., van der Linden, A., Gois, A. L., ... Miller, M. T. (2017). Visual impairment in children with congenital Zika syndrome. *Journal*

- of Aapos, 21(4), 295–299.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.04.003>
- Ventura, C. V., Maia, M., Ventura, B. V., Van Der Linden, V., Araújo, E. B., Ramos, R. C., ... Ventura, L. O. (2016). Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 79(1), 1–3. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160002>
- Wang, L., Valderramos, S. G., Wu, A., Ouyang, S., Li, C., Brasil, P., ... Cheng, G. (2016). From Mosquitos to Humans: Genetic Evolution of Zika Virus. *Cell Host and Microbe*, 19(5), 561–565. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.006>
- Weinacht, S., Kind, C., Mönting, J. S., & Gottlob, I. (1999). Visual development in preterm and full-term infants: a prospective masked study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 40(2), 346–353.
- World Health Organization. (2016). Zika virus situation report. *World Health Organization*, (5 February 2016), 6. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1%0Ahttp://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/5-february-2016/en/
- Yuodelis, C., & Hendrickson, A. (1986). A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Research*, 26(6), 847–855. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(86\)90143-4](https://doi.org/10.1016/0042-6989(86)90143-4)
- Zin, A. A., Tsui, I., Rossetto, J. D., Gaw, S. L., Neves, L. M., Zin, O. A., ... Lopes Moreira, M. E. (2018). Visual function in infants with antenatal Zika virus exposure. *Journal of Aapos*, 22(6), 452–456.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2018.07.352>

8. Apêndices

8.1. Apêndice 1: Tabela 1. Grupo Controle (ZC) da Coorte Zika Jundiá

Sujeito	Sexo	Idade	nascimento	AV(CPG)	AV (LogMar)	AV para a idade
1	M	1,16	Prematuro corrigido	1,1	1,45	normal
2	M	1,16	Prematuro corrigido	1,8	1,23	normal
3	F	1,17	Termo	1	1,49	normal
4	F	1,67	Termo	1	1,49	normal
5	M	1,7	Termo	0,9	1,52	normal
6	F	1,7	Termo	1,3	1,35	bem acima
7	M	1,8	Termo	0,9	1,52	normal
8	M	1,8	Prematuro) corrigido	0,8	1,59	normal
9	M	1,8	Prematuro corrigido	1,7	1,25	normal
10	M	1,9	Prematuro corrigido	1,1	1,45	normal
11	F	2,1	Termo	1,6	1,27	normal
12	M	2,2	Termo	1,6	1,27	normal
13	M	2,4	Termo	2,3	1,11	normal
14	M	2,4	Termo	2,1	1,15	normal
15	F	2,43	Prematuro corrigido	1,9	1,21	normal
16	F	2,5	Termo	2	1,19	normal
17	F	2,57	Termo	1,9	1,21	normal
18	F	2,57	Termo	3,2	0,97	normal
19	M	2,6	Termo	3,2	0,97	normal
20	M	2,67	Termo	2,1	1,15	normal
21	F	2,67	Termo	3,6	0,92	normal
22	F	2,8	Termo	2	1,17	normal
23	F	2,83	Termo	3,4	0,95	normal
24	F	3	Termo	2,5	1,08	normal
25	M	3,1	Prematuro corrigido	3,2	0,97	normal
26	M	3,1	Termo	2,1	1,15	normal
27	F	3,3	Termo	2,5	1,08	normal
28	F	3,3	Termo	4,7	0,81	normal
29	F	3,3	Termo	4	0,88	normal
30	M	3,37	Termo	3,8	0,9	normal
31	F	3,4	Termo	4,3	0,84	normal
32	F	3,9	Termo	2,5	1,08	normal
33	F	3,93	Termo	3,6	0,92	normal
34	F	3,93	Termo	3	1	normal
35	F	4,23	Termo	9,3	0,51	normal
36	F	4,3	Termo	4,3	0,84	normal

37	F	4,5	Termo	4,6	0,8	normal
38	F	4,7	Termo	4,9	0,79	normal
39	M	5,57	Termo	7,6	0,6	normal
40	M	6	Termo	5,4	0,74	normal
41	M	6	Termo	5,7	0,72	normal
42	F	6,3	Prematuro corrigido	10,5	0,46	normal
43	F	6,3	Termo	6,8	0,64	normal
44	F	6,43	Prematuro corrigido	7,4	0,61	normal
45	M	6,8	Termo	9,5	0,5	normal
46	M	7,2	Termo	12,5	0,38	normal
47	F	7,3	Termo	6,9	0,64	normal
48	M	8,37	Termo	4,9	0,79	normal
49	F	8,8	Termo	12,5	0,38	normal
50	F	8,8	Termo	12,5	0,38	normal
51	F	9,3	Termo	11	0,44	normal
52	F	9,4	Termo	12,5	0,38	normal
53	F	9,9	Termo	8,1	0,57	normal
54	M	10	Termo	11	0,44	normal
55	M	10,7	Termo	15,4	0,29	normal
56	F	10,8	Termo	9,5	0,5	normal
57	M	11,83	Termo	15,4	0,29	normal
58	F	13,6	Termo	10,7	0,45	normal
59	F	15,57	Termo	9,5	0,5	normal
60	F	17,03	Termo	6,3	0,68	normal
61	F	18,9	Termo	11	0,44	normal
62	M	18,9	Termo	8,9	0,53	normal
63	M	21,77	Prematuro corrigido	11	0,44	normal
64	M	4,07	Termo	2,6	1,06	normal
65	F	4,03	Termo	2,6	1,06	normal
66	F	8,966667	Termo	14,03509	0,329906	normal
67	F	8,966667	Termo	19,73684	0,181844	normal

8.2. Apêndice 2: Tabela 2. Grupo Zika Exposto (ZE) da Coorte Zika Jundiaí

Sujeito	Sexo	Idade	Nascimento	Confirmação infecção ZIKV da mãe	AV (CPG)	AV (LogMar)	AV para a idade
1	M	1,73	Termo	PCR(urina)	3,4	0,95	normal
2	M	2	Prematuro corrigido	PCR(urina)	0,9	1,51	normal
3	F	2,03	Termo	PCR(urina)	1,3	1,35	normal
4	M	2,27	Termo	PCR(urina)	2,3	1,11	normal
5	M	2,3	Prematuro corrigido	PCR(urina)	1,9	1,21	normal
6	F	2,3	Prematuro corrigido	PCR(urina)/soro	3,2	0,97	normal
7	M	2,47	Termo	PCR(urina)	2,2	1,14	normal
8	F	2,53	Termo	soro	7,6	0,6	bem acima
9	F	2,87	Termo	PCR(urina)	3,2	0,97	normal
10	F	2,87	Termo	PCR(urina)	3,8	0,9	normal
11	F	3	Termo	PCR(urina)	2	1,17	normal
12	M	3,17	Termo	PCR(urina)/soro	3,8	0,9	normal
13	M	3,3	Termo	PCR(urina)	1,8	1,23	normal
14	M	3,53	Termo	PCR(urina)	4,3	0,84	normal
16	M	4,77	Prematuro corrigido	PCR(urina)	5,4	0,74	normal
16	M	5,37	Termo	PCR(urina)	7,2	0,62	normal
17	F	5,67	Termo	PCR(urina)	6,9	0,64	normal
18	M	6,7	Termo	PCR(urina)	11,3	0,42	normal
19	M	9,57	Termo	PCR(urina)	10	0,48	normal
20	M	10,73	Termo	PCR(urina)/soro	19,6	0,18	acima
21	F	11,33	Termo	PCR(urina)	4,9	0,79	normal
22	F	15,1	Termo	PCR(urina)	12,5	0,38	normal
23	M	22,5	Termo	soro	12,5	0,38	normal

8.3. Apêndice 3: Tabela 3. Grupo Zika Infectado (ZI) da Coorte Zika Jundiá

Sujeitos	Sexo	Idade	Nascimento	Confirmação infecção ZIKV da mãe	Confirmação infecção ZIKV da criança	AV (CPG)	AV (LogMar)	AV para a idade
1	M	5,6	Prematuro corrigido	PCR(urina)	Clínica	5,6	0,73	acima
2	M	7,6	Termo	Soro	Saliva	7,6	0,6	bem acima
3	F	2	Prematuro corrigido	Soro	Clínica (	2	1,17	normal
4	F	4,9	Termo	PCR (urina)	Clínica	4,9	0,79	normal
5	F	2,4	Termo	PCR (urina)/soro	PCR (urina)	2,4	1,1	normal
6	M	1,1	Termo	PCR (urina)	Clínica	1,1	1,45	bem abaixo
7	M	6,5	Termo	Soro	PCR (urina)	6,5	0,66	normal
8	M	4,9	Termo	Soro	PCR (urina)	4,9	0,79	normal
9	F	13,6	Termo	Soro	Soro	13,6	0,35	bem acima
10	M	8,3	Termo	Soro	PCR (urina)	8,3	0,56	normal
11	M	3,6	Termo	Soro	PCR (urina)	3,6	0,92	normal
12	F	6,9	Termo	Soro	PCR (urina)	6,9	0,64	normal
13	M	4,3	Termo	Soro	PCR (urina)	4,3	0,84	normal
14	F	6,3	Termo	Soro	PCR (urina)	6,3	0,68	normal
15	M	11,3	Termo	Soro	PCR (urina)	11,3	0,42	normal
16	M	10	Termo	PCR (urina)	Clínica	10	0,48	normal
17	F	5,7	Prematuro corrigido	PCR(urina)	PCR (urina)	5,7	0,84	normal
18	F	2,5	Termo	Soro	Soro	2,5	1,08	bem abaixo
19	F	13,5	Termo	Soro	Soro	13,5	0,35	normal
20	F	14	Termo	Soro	saliva(criança)	14	0,33	normal
21	F	0,6	Termo	PCR (urina)/soro	Soro	0,6	1,72	abaixo
22	F	3,8	Termo	PCR (urina)/soro	PCR (urina)/soro	3,8	0,9	abaixo
23	M	10,5	Termo	Soro	PCR (urina)	10,5	0,46	normal
24	F	13,5	Termo	Soro	Soro	13,5	0,35	normal

**8.4.: Apêndice 4: Tabela 4. Grupo M (Microcefalia não causado pelo ZIKV)
da Coorte Zika Jundiaí**

Sujeito	Sexo	Idade	Nascimento	AV (CPG)	AV (LogMar)	Av para a idade
1	M	2,17	Termo	0,7	1,63	normal
2	F	2,83	Termo	2,6	1,06	normal
3	F	2,7	Termo	1,333333	1,352183	abaixo
4	F	2,666667	Termo	1,866667	1,206054	normal
5	F	3,83	Termo	5	0,78	normal
6	F	3,4	Termo	8,1	0,57	acima
7	F	2,9	Termo	4	0,88	normal
8	F	4,4	Termo	5,7	0,72	normal

**8.5. Apêndice 5: Tabela 5. Grupo Zika Infectado (ZI) da Coorte FioCruz
Rio de Janeiro**

Sujeitos	Sexo	Idade	Nascimento	Confirmação infecção ZIKV da mãe	Confirmação infecção ZIKV da criança	AV (CPG)	AV (LogMar)	AV para a idade
1	F	22	Termo	PCR/soro	PCR/soro	2,940345	1,008723	abaixo
2	F	24	Termo	PCR/soro	PCR/soro	2,612789	1,060017	abaixo
3	M	24	Termo	PCR/soro	PCR/soro	0,556598	1,731579	bem abaixo
4	F	25	Termo	PCR/soro	PCR/soro	5,058632	0,773088	normal
5	M	25	Termo	PCR/soro	PCR/soro	8,40262	0,552707	normal
6	F	26	Termo	PCR/soro	PCR/soro	5,972417	0,700971	normal
7	F	26	Termo	PCR/soro	PCR/soro	3,723797	0,906135	abaixo
8	F	26	Termo	PCR/soro	PCR/soro	3,724957	0,906	abaixo
9	F	28	Termo	PCR/soro	PCR/soro	1,645954	1,260704	abaixo
10	F	29	Termo	PCR/soro	PCR/soro	1,306395	1,361047	bem abaixo
11	M	29	Termo	PCR/soro	PCR/soro	3,723797	0,906135	abaixo
12	M	31	Prematuro corrigido	PCR/soro	PCR/soro	6,260413	0,680518	abaixo
13	M	31	Termo	PCR/soro	PCR/soro	8,40262	0,552707	normal
14	M	32	Termo	PCR/soro	PCR/soro	1,847521	1,210532	bem abaixo
15	F	32	Termo	PCR/soro	PCR/soro	0,770388	1,590412	bem abaixo
16	F	33	Termo	PCR/soro	PCR/soro	1,306395	1,361047	bem abaixo
17	M	33	Termo	PCR/soro	PCR/soro	2,073772	1,16036	bem abaixo
18	F	35	Prematuro corrigido	PCR/soro	PCR/soro	6,703811	0,650799	abaixo
19	F	35	Prematuro corrigido	PCR/soro	PCR/soro	4,720023	0,803177	abaixo
1	M	23	Termo	-	Avaliação clínica	5,320819	0,751143	normal
2	M	25	Termo	-	Avaliação clínica	2,940345	1,008723	abaixo
3	M	25	Termo	-	Avaliação clínica	1,306395	1,361047	bem abaixo
4	M	26	Termo	-	Avaliação clínica	2,612789	1,060017	abaixo
5	M	26	Termo	-	Avaliação clínica	2,075493	1,16	abaixo
6	F	27	Termo	-	Avaliação clínica	0,704903	1,628992	abaixo
7	M	27	Termo	-	Avaliação clínica	5,320819	0,751143	abaixo
8	M	27	Termo	-	Avaliação clínica	5,310327	0,752	abaixo
9	M	32	Termo	-	Avaliação clínica	1,847521	1,210532	abaixo

10	F	32	Termo	-	Avaliação clínica	4,19421	0,854471	abaixo
11	M	33	Termo	-	Avaliação clínica	1,645954	1,260704	bem abaixo
12	F	33	Termo	-	Avaliação clínica	2,612789	1,060017	abaixo
13	M	34	Termo	-	Avaliação clínica	6,703811	0,650799	abaixo

8.6. Apêndice 6: A Retina

O olho é o principal órgão no sistema visual dos vertebrados, afora o cérebro. Chamado também de globo ocular, trata-se de uma esfera oca composta por três camadas concêntricas de tecido (**Figura 16**): na parte mais exterior, encontra-se a esclera, de coloração branca e composta por fibras colágenas. Em sua parte anterior, a esclera dá origem à córnea, tecido especializado e transparente, que tem por função possibilitar a passagem e focalização dos raios luminosos no interior do olho. Situado posteriormente a essa camada, está o trato uveal, compreendido por três áreas, das quais a íris é a mais anterior, é dotada de pigmentação e controla o nível de luminosidade que penetra o olho através da pupila, graças à ação de dois músculos sinérgicos (Kandel, Schwartz, & Jessel, 2000). A região intermediária é o corpo ciliar, anel de tecido responsável por produzir o humor aquoso, manter a pressão intraocular e regular o poder refratário do cristalino através de ligamentos. A região situada mais posteriormente é a retina, que contém neurônios fotossensíveis, e tem por função iniciar o processamento da informação visual (Purves, Augustine, & Fitzpatrick, 2010).

A retina é composta por dez camadas (**Figura 17**), seis nucleares (as camadas neuronais) e quatro plexiformes (as camadas sinápticas). Na camada nuclear externa, estão os corpos celulares dos fotorreceptores (cones e bastonetes). A camada nuclear interna é constituída de células bipolares, horizontais e amácrinas. A terceira camada é denominada camada de células ganglionares, na qual se encontram os corpos celulares das células ganglionares, cujos axônios formam o nervo óptico e levam as informações visuais ao cérebro, além de células amácrinas deslocadas. A camada plexiforme externa contém conexões sinápticas entre fotorreceptores, células bipolares e células horizontais. A camada plexiforme interna contém as sinapses entre células bipolares, amácrinas e ganglionares (Purves et al., 2010).

Todas as camadas retinianas possuem convergência neuronal, implicando em diminuição da resolução espacial do sistema visual (Joselevitch, 2009).

Figura 16. Anatomia do olho humano. *Optic nerve and retinal vessels*: nervo óptico e vasos retinianos; *optic disc*: disco óptico; *fovea*: fóvea; *vitreous humor*: humor vítreo; *retina*: retina; *sclera*: esclera; *choroid*: coróide; *ciliary muscle*: músculo ciliar; *posterior chamber*: câmara posterior; *lens*: cristalino; *zonule fibers*: fibras da zônula; *iris*: íris; *pupil*: pupila; *cornea*: córnea; *aqueous humor in anterior chamber*: humor aquoso na câmara anterior. Fonte: Purves et al., 2010.

Os fotorreceptores são compostos de segmento externo, interno, corpo celular e terminal sináptico (**Figura 18**). A absorção de fótons pelos fotorreceptores dá início ao processamento visual. Na retina externa existem dois tipos de células fotorreceptoras: bastonetes, que respondem pela visão noturna, e cones, que respondem pela visão diurna. Na retina interna células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis constituem um terceiro tipo de fotorreceptor.

Em seus segmentos externos, cones e bastonetes são dotados de discos membranosos que contêm opsinas (receptores transmembrânicos que contêm pigmentos fotossensíveis). A ativação dessas moléculas desencadeia uma cascata bioquímica intracelular, que leva à alteração do potencial de membrana do fotorreceptor, o que resulta na modulação da liberação do neurotransmissor glutamato na camada plexiforme externa. A essa série de eventos dá-se o nome de fototransdução (Joselevitch, 2009).

Figura 17. As camadas da retina. *Nerve fiber layer*: camada de fibras nervosas; *to optic nerve*: para o nervo óptico; *ganglion cell layer*: camada de células ganglionares; *ganglion cell*: célula ganglionar; *inner plexiform layer*: camada plexiforme interna; *amacrine cell*: célula amácrina; *inner nuclear layer*: camada nuclear interna; *bipolar cell*: célula bipolar; *horizontal cell*: célula horizontal; *vertical information flow*: fluxo de informação vertical; *lateral information flow*: fluxo de informação lateral; *outer plexiform layer*: camada plexiforme externa; *outer nuclear layer*: camada nuclear externa; *photoreceptor outer segments*: segmentos externos dos fotorreceptores; *cone*: cone; *rod*: bastonete; *pigment epithelium*: epitélio pigmentar. Fonte: Purves et al., 2010.

Bastonetes são incrivelmente fotossensíveis: são capazes de detectar um único fóton em função da grande amplificação em sua cascata intracelular. Entretanto, saturam à luz do dia. Têm baixa resolução temporal, com longo tempo de integração e resposta lenta. Constituem um sistema de baixa acuidade visual e apresentam sensibilidade à luz difusa. Os cones, por sua vez, responsabilizam-se pela visão diurna e não saturam, por terem uma menor ampliação em sua cascata intracelular que os bastonetes. Apresentam curto tempo de integração e resposta rápida, e são mais sensíveis a raios axiais diretos, compondo um sistema de alta acuidade (Baylor, 1987; Ebrey & Koutalos, 2001; Joselevitch, 2009).

Figura 18. Comparação estrutural entre bastonete e cone. Bastonetes (esquerda) e cones (direita) possuem estrutura geral muito parecida, diferem apenas em forma, tamanho e no arranjo dos discos membranosos de seus segmentos externos. *Synaptic terminal*: terminal sináptico; *synaptic vesicles*: vesículas sinápticas; *inner segment*: segmento interno; *nucleus*: núcleo; *mitochondria*: mitocôndria; *outer segment*: segmento externo; *cilium*: cílio; *plasma membrane*: membrana plasmática; *cytoplasmic space*: espaço citoplasmático; *disks*: discos; *rod*: bastonete; *cone*: cone. Fonte: Purves et al., 2010.

O sinal dos fotorreceptores é levado às células bipolares, neurônios de segunda ordem responsáveis pelo processamento e transmissão da informação dos fotorreceptores às células ganglionares. Células bipolares dividem-se, principalmente, em dois tipos: (i) as que são despolarizadas na presença de luz denominam-se células ON; (ii) as que são hiperpolarizadas por estímulo luminoso são chamadas de células OFF. Todos os vertebrados possuem variados tipos de células bipolares ON e OFF, cada um sintonizado para faixas distintas do contínuo temporal-espacial-espectral (**Figura 19**). Pode-se, ainda, classificar esse tipo celular conforme sua conectividade: (i) células bipolares que se comunicam apenas com bastonetes, (ii) células bipolares que se conectam exclusivamente a cones e (iii) células bipolares de entrada mista, que estabelecem comunicação com ambos os tipos de fotorreceptores (Joselevitch & Kamermans, 2009).

Figura 19. Esquema de funcionamento de células bipolares ON e OFF. (A) Anatomia funcional de estímulos recebidos por um cone no centro do campo receptivo de uma célula ganglionar. Um “mais” aponta sinapse com conservação de sinal, um “menos”, sinapse com inversão de sinal. (B) Respostas dos vários tipos celulares expostos a estímulo luminoso no centro do seu campo receptor. (C) Respostas dos vários tipos celulares expostos a um estímulo escuro no centro de seu campo receptor. (A) *On-center ganglion cell*: célula ganglionar de centro On; *Off-center ganglion cell*: célula ganglionar de centro Off; *AMPA*: AMPA; *kainate*: cainato; *NMDA*: NMDA; *glutamate*: glutamato; *On-center bipolar cell*: célula bipolar de centro On; *Off-center bipolar cell*: célula bipolar de centro Off; *mgluR6*: receptor metabotrópico glutamatérgico 6; *center cone*: cone central; *surround*: periferia; *center*: centro. (B): *time*: tempo; *light spot in center*: foco luminoso no centro. (C): *dark spot in center*: foco escuro no centro. Fonte: Purves et al., 2010.

As células bipolares levam a informação até as células ganglionares. O arranjo fotorreceptores – células bipolares – células ganglionares representa a organização centripeta ou fast forward do fluxo de informação na retina (**Figura 20**). Há também a comunicação lateral, que transmite os estímulos horizontalmente ao longo da retina; tal comunicação é realizada pelas células horizontais e amácrinas. Além do fluxo centrípeta e lateral, existe também a intercomunicação em retroalimentação, conhecida como via

centrífuga, na qual há transmissão de informação da região de células ganglionares de volta aos fotorreceptores, através das células interplexiformes (Schwartz, 2004).

Figura 20. Esquema do fluxo de processamento retiniano. O esquema mostra a via centrípeta (*fast forward*), composta de fotorreceptores> células bipolares> células ganglionares> LGN. Células horizontais e amácrinas participam na integração lateral dentro da retina. Fonte: Schwartz, 2004.

A camada de células ganglionares é constituída de três classes principais de neurônios. As células ganglionares anãs (*midget*), que constituem aproximadamente 80% desses neurônios, as células ganglionares maiores, *parasol*, que compõe 10 % e, menos estudadas, as pequenas células ganglionares biestratificadas. Os axônios das células ganglionares formam a camada de fibras nervosas, que deixam o olho pelo disco óptico e vão formar o nervo óptico, também chamado de segundo nervo craniano (Schwartz, 2004).

Os axônios que constituem o nervo óptico seguem diretamente até o quiasma óptico na base do diencéfalo. Em seres humanos, 40 % dessas fibras continuam até o tálamo e o centro do cérebro, permanecendo do mesmo lado do corpo de que se originaram, enquanto 60% delas cruzam o quiasma e seguem para o lado oposto. Passando o quiasma, as células ganglionares dos axônios de ambos os lados formam o trato óptico, que contém fibras dos dois olhos. O cruzamento parcial possibilita que a mesma informação seja processada por, aproximadamente o mesmo local cortical em ambos hemisférios (Purves et al., 2010; **Figura 10**)

Figura 21. Esquema do processamento visual. Fibras retinianas originadas da metade nasal juntam-se a fibras da metade temporal do olho oposto no quiasma óptico. Dessa forma, objetos dispostos na metade direita do campo visual são processados no hemisfério cortical esquerdo e objetos dispostos na metade esquerda do campo visual, no hemisfério cortical direito. Fonte: Schwartz, 2004.

O alvo primário do trato óptico é o núcleo geniculado lateral (LGN, em inglês), um núcleo talâmico laminado, no qual a maioria das células ganglionares vão formar sinapses com essa estrutura de seis camadas. As camadas 1, 4 e 6 recebem informações do olho contralateral, enquanto as camadas 2,3 e 5 vão se comunicar com o olho ipsilateral (Schwartz, 2004)

O núcleo geniculado lateral é formado por três regiões distintas, duas camadas ventrais magnocelulares, compostas de neurônios comparativamente maiores chamados de células M (magno) e quatro camadas dorsais constituídas de neurônios menores, as células P (parvo). Entre essas seis camadas estão as regiões intercalares ou interlaminares, que contém as ainda menores células konio (Schwartz, 2004).

Axônios das células ganglionares anãs vão formar sinapses com as células P no LGN, formando a via parvo retinogeniculada, enquanto os axônios das células parasol se comunicarão com células M do LGN, compondo a via magno retinogeniculada. As pequenas células ganglionares biestratificadas vão mandar projeções para as células konio no LGN, constituindo a via konio retinogeniculada. As vias magno, parvo e konio são chamadas de vias de processamento paralelas, dado que aparentemente processam aspectos distintos das imagens que chegam na retina. A via parvo decodifica detalhe e informações de cor no espectro verde-vermelho enquanto a via magno codifica movimentos rápidos. A via konio está envolvida no processamento de percepção de cores no espectro azul-amarelo (Schwartz, 2004) - **Figura 22**.

Figura 22. Células magno, parvo e konio. (A) Células ganglionares M e P, vistos em montagens planas da retina, após marcação com o método de Golgi. Células M possuem corpos celulares de diâmetro maior e campos dendríticos maiores. Elas levam a informação às camadas magnocelulares do *LGN*. Células P possuem menores campos dendríticos e corpos celulares, elas levam a informação às camadas parvocelulares do *LGN*. (B) Fotomicrografia do Núcleo Geniculado Lateral humano, apresentando as camadas magno e parvocelulares. Purves et al., 2010.

9. Anexos

9.1. Anexo 1: Aprovação do CEPH-IPUSP

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa:	Relação entre infecção gestacional por Zika vírus (ZIKV) e alterações na acuidade visual e percepção de cores em crianças até três anos de idade.
Pesquisador Responsável:	Luz Claudio Portnoi Baran
Área Temática:	
Versão:	2
CAAE:	67031216.0.0000.5561
Submetido em:	23/05/2017
Instituição Proponente:	UNIVERSIDADE DE SAO PAULO
Situação da Versão do Projeto:	Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto:	Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal:	USP Instituto de Psicologia

Comprovante de Recepção: PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_758783

9.2. Anexo 2: Aprovação do CEP-Faculdade de Medicina de Jundiaí

Projeto - Infecção Vertical pelo vírus ZIKA e suas repercussões na área materno-infantil	
2.7 APROVAÇÃO DO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
<p>O projeto foi aprovado pela CEP da Faculdade de Medicina de Jundiaí, sob número 1446577.</p> <p>Diante do exposto, o presente Projeto encontra-se em conformidade com a resolução 466/12 do CNS e foi aprovado "ad referendum" do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Jundiaí, devendo ser apreciado para aprovação final na plenária de 06/04/2016.</p>	
<div style="text-align: center;"> FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ </div>	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: Infecção Vertical pelo vírus ZIKA e suas repercussões na área materno-infantil	
Pesquisador: Saulo Duarte Passos	
Área Temática:	
Versão: 2	
CAAE: 67031216.0.0000.5561	
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Jundiaí	
Patrocinador Principal: Faculdade de Medicina de Jundiaí	
DADOS DO PARECER	
Número do Parecer: 1.446.577	
2.8 CONTATO COM PESQUISADOR PRINCIPAL	
Prof. Dr. Saulo Duarte Passos	
Faculdade de Medicina de Jundiaí	
Departamento de Pediatria	
Rua Francisco Telles, 250. Vila Arens, Jundiaí, SP.	
CEP 13202-550 Caixa Postal 1295	
Tel FMJ 4587.1095	
Tel cel : 11 984564720 Tel Res 11 45813624	
E-mail: sauloduarte@uol.com.br	

9.3. Anexo 3: Aprovação do CEPH do Instituto Fernandes Figueira – Ficoruz sob o número CAAE 526756616000005269

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DA EMENDA		
Título da Pesquisa: Exposição Vertical ao Zika Virus e suas consequências no neurodesenvolvimento da criança		
Pesquisador: maria elisabeth lopes moreira		
Área Temática:		
Versão: 5		
CAAE: 52675616.0.0000.5269		
Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS		
Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 2.055.943		
Apresentação do Projeto: Emenda		
Objetivo da Pesquisa: Objetivo da emenda: Incluir equipe da pesquisa social e objetivos relacionados a pesquisa com as famílias.		
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não são objeto da emenda		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Os objetivos novos incluindo: - Contribuir para a construção de um referencial de atendimento às famílias das crianças com Síndrome da Zika Congênita, passível de ser replicado pelo Sistema Único de Saúde, a partir da análise de seus reatamentos sociais e perspectivas de enfrentamento por estas famílias. - Analisar o acesso das famílias que compõem o universo da pesquisa às políticas sociais. Foram incluídas na pesquisa as seguintes pesquisadoras: ALINE RODRIGUES ALMEIDA, MAIRA CARVALHO DA SILVA e ALESSANDRA AUGUSTA BARROSO PENNA E COSTA		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>Endereço: RUI BARROSO, 716 Bairro: FLAMENGO UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepf@ff.fiocruz.br</div><div>CEP: 22.250-020</div></div>		

Página 01 de 03

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS

Continuação do Parecer: 3.595.943

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	RevisaoZka.doc	23/05/2016 10:17:23	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	neonatalogia.pdf	22/01/2016 16:44:50	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	pediatria.pdf	22/01/2016 16:44:28	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Folha de Risco	folhaderisco.pdf	22/01/2016 16:43:15	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	obstetricia.pdf	22/01/2016 16:35:54	maria elisabeth lopes moreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 16 de Maio de 2017

Assinado por:
Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1733 Fax: (21)2552-9491 E-mail: cepf@fiofocruz.br

Página 33 de 33